AD

ANGELO SCARENZIO

IN OCCASIONE DEL XL ANNIVERSARIO DELLA PRIMA

INIEZIONE DI CALOMELANO

COLLEGHI E DISCEPOLI

MILANO
TIPOGRAFIA DEGLI OPERAI (SOC. ANONIMA COOP.)
Corso Vittorio Emanuele 12-16

1904

AD

ANGELO SCARENZIO

IN OCCASIONE DEL XL ANNIVERSARIO DELLA PRIMA

INIEZIONE DI CALOMELANO

COLLEGHI E DISCEPOLI

AD

ANGELO SCARENZIO

IN OCCASIONE DEL XL ANNIVERSARIO DELLA PRIMA

INIEZIONE DI CALOMELANO

COLLEGHI E DISCEPOLI

Appendice al XLV Volume, anno 1904,

del Giornale Italiano delle malattie veneree e della pelle

MILANO
TIPOGRAFIA DEGLI OPERAI (SOC. ANONIMA COOP.)
Corso Vittorio Emanuele 12-16

1904

ANGELO SCARENTIO
ATHENÆI TICINENSIS
MAGISTRO SYPHYLOPATHIÆ PERINSIGNI
QVI IN LVE GALLICA CVRANDA
PROTOCHLORVRETVM HYDRARGYRIVM
SVBTER CVTEM PRIMVS INIECIT
VII ID· APR· MDCCCLXIV
COLLEGÆ ET SODALES
INGENIVM VIRI ET SOLLERTIAM ADMIRANTES
DIE EIVS INVENTI ANNIVERSARIO
A MDCCCCIV

ILLUSTRE E CARO COLLEGA!

Con pensiero elevato, nel quale il sentimento scientifico-umanitario si fonde col sentimento di ammirazione verso la persona Vostra, i più eminenti cultori della dermosifilopatia di tutta Europa vollero che la fausta ricorrenza del XL anniversario della prima iniezione ipodermica di calomelano da Voi praticata per la cura della sifilide, fosse solennizzata con onoranze degne dell'uomo che, coll'attuazione di quel geniale concepimento terapeutico, mentre iniziava una vera rivoluzione nella cura di uno fra i più terribili morbi che affliggono l'umano organismo, conquistava un posto di primo ordine fra i benefattori della umanità.

Per iniziativa del Comitato formato dai professori italiani di dermosifilopatia, coll'adesione di sifilografi di ogni paese, quel pensiero è stato tradotto in atto colla coniazione di una medaglia d'oro portante la Vostra effigie e colla pubblicazione di un volume di lavori riguardanti la branca della medicina della quale Voi siete lustro. E alla compilazione del volume, con nobile gara, vollero partecipare uomini il cui nome suona glorioso fra quelli che più hanno contribuito ad estendere i confini delle conoscenze di quella branca della medicina.

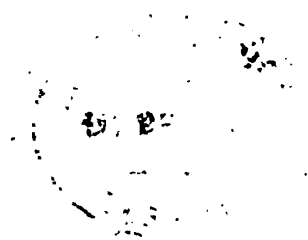
Se la medaglia, artisticamente eseguita, è emblema dell'ammirazione che Vi circonda, il volume di lavori si presenta degno monumento in onore Vostro e pel valore degli studi che vi sono pubblicati e pei nomi che lo adornano.

Così attuato il nobile scopo, il Comitato promotore volle affidare a me, che in questo momento ho l'alto onore di rappresentare l'Ateneo che da oltre otto lustri ha la fortuna di averVi insegnante, il cómpito di presentare quest'opera alla quale hanno contribuito così preclari ingegni.

È ora con emozione profonda che mi accingo a soddisfare un così onorifico incarico! Nè l'essere io profano agli studî Vostri ha potuto rendere incerta la mia accettazione e tanto meno attenuare la soddisfazione viva e profonda provata per la parte che, così, a me pure ha potuto toccare nelle onoranze a Voi tributate. Se io non ho la fortuna di appartenere alla eletta schiera di studiosi che a Voi, maestro insigne, ora si inchinano riverenti ed a Voi sono stretti per comunanza degli speciali studî nei quali scienza e filantropia sono così intimamente congiunti, non per questo io mi sento a Voi meno profondamente legato. Ne stringe con ideale legame il comune nostro culto per la scienza e per gli studî; l'affetto per questo vetusto Ateneo al quale consacrammo devotamente tutta l'opera nostra; ed altro più intimo sentimento ne stringe, legato ad un momento della nostra vita che Voi non avete certamente dimenticato, come è profondamente scolpito nell'animo mio: fu sotto gli auspici Vostri, quale Vostro assistente, che io ho compiuto i primi passi nella mia carriera scientifica.....

Maestro e Collega! sicuro che la mia modesta partecipazione alle onoranze che i cultori della dermosifilopatia con elevato pensiero scientifico-umanitario hanno voluto tributarVi, non tornerà a Voi sgradito, mentre ringrazio i Colleghi del Comitato promotore di avermi voluto associare all'atto da essi compiuto, esprimo il voto che per molti anni ancora vogliate dedicare l'attività Vostra al nostro Ateneo e possiate essere conservato all'affetto degli allievi, dei colleghi, degli amici.

C. GOLGI.

cat

Fotocalcografia Fusetti, Milano

ANGELO SCARENZIO

Spenta non è ancora sotto i portici dell'Ateneo Ticinese l'eco della festa giubilare, che a Giovanni Canna, professore insigne di lettere greche, prepararono i riconoscenti discepoli, ed ecco, nello stesso recinto sacro agli studi, già si riascolta la parola, devota del pari e riconoscente, che altri discepoli rivolgono al loro maestro, il quale compie il 50° anno di sua laurea dottorale.

Al professore di umanità segue, nell'attestazione di una delle più giuste onoranze che possano tornar gradite all'uomo, il professore di clinica, il Nestore dei sifilografi italiani, ANGELO SCARENZIO, del quale questo libro reca in fronte la mite effigie e al quale queste pagine sono dedicate.

ANGELO SCARENZIO, nato a Pavia il 1° febbraio 1831, si laureò qui medico-chirurgo nel 1854, e, prima di indirizzare i suoi studi speciali alla Dermo-Sifilografia, di cui doveva essere più tardi un così autorevole cultore, si addestrò, sotto la guida del grande Porta, nella scienza

e pratica chirurgica, che esercitò poi con successo a Mantova, in qualità di chirurgo primario presso quel civico Ospitale, e a Pavia, quando, per due volte, fu designato dalla fiducia dei Colleghi a supplire all'insegnamento della clinica operativa.

Chiamato a Pavia nel 1861 coll'incarico della Dermo-Sifilografia, vi tenne la cattedra da prima come straordinario, poi come ordinario, nel qual grado detta tuttodì le sue lezioni, così che il suo magistero in tale disciplina tocca ormai il 43° anno.

L'elenco delle pubblicazioni, che qui sotto registriamo, dice, più d'ogni nostra parola, e la versatilità dell'ingegno e la attività scientifica di Angelo Scarenzio, che contemperando sempre, nelle sue osservazioni e nei suoi ammaestramenti, l'induzione clinica alla prova sperimentale dei fatti, seppe arricchire la sua dottrina di utili trovati e riuscire efficace nelle scolastiche dimostrazioni.

Sono ora giusto 40 anni, da che egli intuiva il valore terapeutico del calomelano iniettato sotto la cute dell'uomo nella cura della sifilide costituzionale: l'intuito, confortato dalla prova sperimentale, riceveva presto la sanzione del successo clinico, onde un metodo nuovo di cura, più pronto e più energico di tutti gli altri fino a quel tempo usati, trovava onorevole posto nella pratica sifiloiatrica, e, poichè i risultati terapeutici si imponevano assai più d'ogni altro studio dimostrativo, il metodo si diffondeva e veniva acquistando sempre maggior importanza pel fatto, che di esso si giovavano anche malattie di diversa natura.

È questo, a parer nostro, uno dei meriti principali del prof. Angelo Scarenzio, imperocchè noi crediamo, che se è sempre a ritenersi non piccola ventura quella di un

uomo, il quale, colla scorta della osservazione attenta e diligente, in mezzo ai molti metodi e alla varietà dei mezzi che la medicina offre per la cura delle infermità, giunge a trovare una sostanza e un metodo, che la pratica dell'arte va ogni dì più chiarendo efficaci sia nel prevenire, che nel reprimere le manifestazioni della lue celtica, codesta ventura si muta in un ben meritato titolo di lode, quando la scoperta del nuovo vero scientifico giova, come in questo caso, in modo così diretto e manifesto alla tanto travagliata esistenza dell'uomo in un campo così arduo, quale è quello della terapia medicamentosa.

Angelo Scarenzio reca nel suo insegnamento una parola piana, chiara, persuasiva e dell'esempio pratico si giova di preferenza a svolgere le sue lezioni al letto dell'ammalato. Così egli, nell'esercizio professionale, s'è acquistata un'alta autorità morale e il suo merito scientifico è stato giustamente riconosciuto e presso Accademie nazionali, fra cui ci piace annoverare il Regio Istituto Lombardo di scienze e lettere, del quale lo Scarenzio è membro effettivo, e presso Società scientifiche straniere.

In patria, il professore Scarenzio occupò uffici pubblici elevati, quali la fiducia cittadina gli veniva, con largo consenso, affidando. Così egli fu consigliere e assessore municipale, consigliere provinciale, membro del Consiglio Provinciale di sanità, ecc. E in codesti uffici, da lui ora quasi tutti abbandonati per le esigenze dell'età e della scuola, recò sempre la schiettezza della parola, l'integrità dell'opera e del costume, qual fu, ed è, sua norma costante nella vita pubblica e privata.

D'animo giusto e benefico (Egli dotò anche il suo museo scientifico d'un annuo assegno perpetuo di lire duecento), mite per indole, cortese nei modi, d'una mi-

tezza e cortesia uguali con tutti, nella clinica, nella scuola, nella casa, ANGELO SCARENZIO non ha intorno a sè che amicizie veraci e salde.

Nè sembri superfluo dir questo in un libro, che intende sopratutto a onorare l'uomo scientifico: no, perchè l'uomo è sempre da considerare nella interezza di suà vita: egli non si scinde artifiziosamente e l'ingegno e la bontà sono doti, che in lui si integrano e si confondono.

Perciò bene oprano i discepoli di ANGELO SCARENZIO, tributandogli, come ora fanno, i sentimenti dell'animo grato ed arra di avvenire sempre migliore per la patria è il culto di questi sentimenti, che, se da una parte attestano del valore morale dei maestri, dall'altra ne assicurano, che, dove i discepoli così intendono il loro dovere, essi, onorando i fattori della nazionale educazione e della loro coltura, onorano sè stessi.

ROBERTO RAMPOLDI.

PUBBLICAZIONI del prof. ANGELO SCARENZIO

Del luogo ove avviene la fecondazione nella donna. — *Annali universali di medicina,* 1853.

Piccoli calcoli d'ossalato di calce sulle trombe faloppiane e suì legamenti rotondi. — *Gazzetta medica italiana,* 1853.

Prodotti estratti dal chinato di calce del commercio. — *Gazzetta medica italiana* (in collaborazione col dott. Manetti), 1853.

Della paralisi generale progressiva dei non alienati. Tesi di laurea. — *Annali universali delle scienze e dell'industria*, 1854.

Della elettricità quale mezzo diagnostico nelle diverse sorta di paralisi. — *Gazzetta medica italiana,* 1855.

Della eccitabilità nervosa. — *Gazzetta medica italiana*, 1856.

Aneurisma traumatico del cavo popliteo guarito colla compressione dell'arteria femorale. — *Annali univer. di medicina*, 1856.

Della sede dell'addolorabilità. — *Annali universali di medicina,* 1857.

Rino-blefaro-plastica col metodo indiano. - *Gazzetta medica italiana,* 1858.

Il Protojoduro di ferro sciolto nell'olio di fegato di merluzzo. — *Gazzetta medica italiana,* 1858.

Dell'uso dell'acqua fredda nelle infiammazioni degli occhi. — *Annali universali di medicina,* 1858.

Parorchidia sinistra, con apoplessia del testicolo, per attorcigliamento del cordone spermatico. — *Annali universali di medicina,* 1859.

Nuovo metodo per bene sezionare lo speco vertebrale. - *Gazzetta medica italiana*, 1860.

Enfisema traumatico sotto-pleurico, con manifesto rumore di sfregamento. — *Annali universali di medicina*, 1860.

Osservazioni di chirurgia pratica. — *Annali universali di medicina*, 1860.

Del dolore al ginocchio simpatico alle affezioni del cotile. — *Annali universali di medicina,* 1860.

Della cauterizzazione degli ulceri sifilitici primitivi, quale mezzo

preventivo della sifilide costituzionale. — *Annali universali di medicina*, 1861.

Sulla proprietà anafrodisiaca del bromuro di potassio. — *Annali universali di medicina,* 1861.

Rivista sifilografica. — *Annali universali di medicina,* dal 1862 al 1869.

Tributo alla storia delle malattie sifilitiche del sistema nervoso. — *Annali universali di medicina*, 1863.

Nuovo tributo alla storia delle malattie sifilitiche del sistema nervoso. — *Annali universali di medicina,* 1865.

Tumore gommoso di sospetta natura sifilitica al lobo sinistro del cervelletto. — 1863.

Polluzioni notturne e diurne guarite col bromuro di potassio, 1863.

Caso di manustuprazione pederastica. — *Gazzetta medica italiana,* 1863.

Primi tentativi di cura della sifilide costituzionale colle iniezioni sottocutanee di un preparato mercuriale. — *Annali universali di medicina*, 1866.

Artrite blennorragica peroneo-tibiale sinistra. — *Giornale delle malattie veneree e della pelle*, 1866.

Incordatura nervosa compagna della blennorragia uretrale, guarita colle iniezioni sottocutanee di cloridrato di morfina. — *Giornale ital. delle malattie veneree e della pelle,* 1866.

Sifilide muscolare del cuore, con papule sifilitiche alla valvula mitrale. — *Giorn. it. delle mal. veneree e della pelle,* 1866.

Cancro epiteliare del pene. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1866.

Della reinfezione sifilitica in rapporto col dualismo del virus della stessa natura. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1866.

Tigna favosa diffusa alla superficie del corpo. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1867.

Stenosi uretrale felicemente operata coll'uretro-stenotomo del dott. Ricordi. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1867.

Mancanza di vagina felicemente rimediata colla operazione. — Pavia, 1868.

Annotazioni pratiche sulle malattie veneree. — Dal 1868 al 1873.

La méthode hypodermique dans la cure de la syphilis (in collaborazione col dott. A. Ricordi). — Bruxelles, 1868-69.

Schizzetto elastico per le iniezioni sottocutanee, 1869.

Ernia inguinale sinistra strozzata, due volte operata col taglio. 1870.

Gastrotomia per strozzamento intestinale interno. Guarigione. — Pavia, 1870.

Aneurisma popliteo destro, guarito colla auto-compressione digitale dell'arteria femorale comune. 1870.

Alcuni casi di dermatosi curati colle iniezioni sottocutanee dell'acqua di Levico forte. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1870.

Il metodo ipodermico nella cura della sifilide (in collaborazione col dott. A. Ricordi). — *Annali universali di medicina*, 1871.

Cinque casi di onichia maligna curati e guariti colla polvere di nitrato di piombo. — 1871.

Schizzetto elastico, specialmente per le iniezioni interstiziali entro ai meati del corpo. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1872.

Redazione della parte chirurgica nel giornale: *Rivista di medicina, di chirurgia e di terapeutica*. — Milano, 1869-70-71-72-73.

Due casi di iscuria da affezione prostatica, trattati colla puntura capillare. — 1873.

Nuovo apparecchio per la compressione mediata della arteria femorale. — 1874.

Fistola all'ano curata mediante la legatura elastica. — 1874.

Piaga ed eczema da varici alla gamba sinistra, curati con innesto dermico ed iniezione di cloralio nella vena varicosa. — 1874.

Cisti dello scroto ed ernia inguinale sinistra. — 1874.

Processo speciale per la amputazione sottoperiostea della coscia e della gamba. — 1874.

Legatura elastica di una vena varicosa. — 1874.

Polipo uterino esportato mediante la legatura elastica. — 1874.

Redazione della parte chirurgica nei *Commentarî di medicina e chirurgia*, 1874.

Sul valore della legatura elastica in chirurgia. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, 1875.

Cenni storici sulla vita del defunto Senatore Prof. Luigi Porta. — Pavia, 1875.

Metodo speciale di cura delle piaghe callose. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, 1877.

Caso di ipertrofia mammaria. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, 1877.

Singolare alterazione pigmentaria e lipomatosa congenita. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, 1877.

Resoconto Clinico di Medicina e Chirurgia Operativa per l'anno scolastico 1875-76. — Pavia, *Stab. Tipog. successori Bizzoni.*

Frattura del collo e della diafasi del femore, con doppio incuneamento. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, 1877.

Litontritore a dinamometro. — *Annali universali di medicina*, 1878.

Cura del varicocele mediante la legatura elastica sottocutanea temporaria. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, 1878.

Caso di macroglossia congenita felicemente operata colla galvano-caustica. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1879.

Dermatosi tubercolare all'arto inferiore sinistro, curata e guarita specialmente colla compressione elastica. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1879.

Ulteriori studi sulla applicazione del dinamometro al manubrio del litontritore. — *Rendiconti del R. Istituto Lombardo,* 1879.

Dell'azione irritante dell'acido crisofanico e del modo onde prevenirne la diffusione alle parti sane. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1879.

Varice aneurismatica al poplite destro da ferita da punta. Legatura dell'arteria femorale superficiale. Cancrena dell'arto. Amputazione della coscia. Guarigione. — *Annali universali di medicina,* 1879.

Sifilide congenita per diretta influenza paterna. Immunità della gestante. Contagio infettante nella puerpera per opera del neonato. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1880.

Sulle artropatie riflesse da uretrite. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1880.

Prurito e Prurigine. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1881.

Quale sia il mezzo più semplice e sicuro per la cura radicale delle varici emorroidali. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1882.

Resoconto sommario della Clinica dermo-sifilopatica di Pavia. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* anno 1881.

Genoplastica a ponte. Processo Mazzoni. — *Annali universali di medicina,* 1883.

Pachidactilia congenita da impressione psichica in gestante. — *Annali universali di medicina,* 1883.

Intorno all'uso delle acque-salso jodiche di Sales e delle solforose di Mont'Alfeo nella cura delle malattie sifilitiche e cutanee. — Pavia, 1883.

Resoconto sommario degli ammalati che furono in cura nel Comparto dermo-sifilopatico, dell'ospitale di S. Matteo di Pavia, durante il biennio 1882-83. — Pavia, 1884.

Di alcune dermatosi per azione nervosa trofica riflessa. — *Annali universali di medicina,* 1884.

Riapparizione della sifilide in tutti i suoi stadî. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1885.

Stiramento cruento del nervo grande ischiatico per nevralgia

datante da più di 4 anni. Guarigione. — *Annali universali di medicina,* 1885.

Genio-meloplastica a ponte. — *Annali univer. di medicina,* 1885.

Di alcune fra le cause di errore nella diagnosi delle malattie della glandula vulvo-vaginale. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1885.

Altri due casi di autoplastica facciale bene riusciti. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1886.

Due altri casi di autoplastica facciale bene riusciti:
1° Chiloplastica superiore ed inferiore con meloplastica.
2° Rinoplastica totale a lembo frontale pieghettato ed introflesso. — *Annali universali di medicina,* 1886.

Il cateterismo dei dutti stenoniani nella cura della idrargiriasi. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1886.

Commemorazione di Luigi Porta. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1887.

Casi importanti di dieresi elastica. — *Annali universali di medicina,* 1887.

Due casi di glossite gommosa sifilitica curati colle iniezioni intramuscolari di calomelano. — *Annali universali di medicina,* 1887.

La iritide sifilitica considerata quale sintoma tardivo, anzichè di ricaduta della sifilide. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1887.

Lo stato attuale delle terme di Acquarossa. — Pavia, 1887.

Caso di sifilide gommosa al naso e successiva rino-plastica parziale a doppio ponte. — *Annali universali di medicina,* 1887.

Caso di rino-plastica totale a lembo frontale cutaneo-periosteo. — *Annali universali di medicina,* 1888.

Sulle virtù terapeutiche dell'Acqua Termale di Acquarossa. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1888.

Trofismo ipertrofico mutilante. — *Bollettino Scientifico* N, 3 e 4 settembre e dicembre 1888.

Sul modo di rendere ancora più semplice ed innocente la cura radicale dell'idrocele. — *Rendiconti R. Istit. Lombardo,* 1889.

Zuradelli dott. Crisanto: Necrologio. — Pavia.

Sulle recenti innovazioni portate alla cura radicale dell'ernia inguinale libera. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1889.

La inezione di calomelano al recente Congresso di Dermo-Sifilografia in Parigi. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1889.

Il corso di clinica operatoria di Pavia dato dal prof. Angelo Scarenzio, nell'anno scolastico 1888-89. Parole di chiusura.

Il dispensario celtico in Pavia ed i nuovi regolamenti sulla pro-

filassi e sulla cura delle malattie veneree. — *Rendiconti del R. Istituto Lombardo,* 1890.

La superiorità del processo del prof. Ruggi nella operazione dell'extrofia della vescica. — *Rendiconti del R. Istituto Lombardo,* 1890.

Degli innesti dermici, previo congelamento dei tessuti; e dell'etere peranestetico locale proposto dai dott. E. Brugnatelli ed A. Astolfi. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1890.

In memoria del dott. Angelo Baj. — Tipog. Successori Marelli. Pavia, 11 febbraio 1890.

Riflessioni intorno alla cremazione. — Tipog. Successori Marelli. Pavia, 1891.

Ancora sulla rino-plastica totale a lembo fronto-cutaneo-periosteo, col processo di Blasius. — *Annali universali di medicina,* 1891.

Commemorazione del dott. Carlo Padova. — Pavia, 1891.

Una visita ed una lettura al Congresso Medico di Berlino, 1891.

Del mezzo di cura più sicuro della sifilide costituzionale, nonchè del valore del metodo cosidetto cronico intermittente del prof. Fournier. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1891.

Un biennio di esercizio nel dispensario celtico di Pavia. — *Giornale della R. Società italiana d'Igiene,* 1891.

Il triennio di prova del regolamento 29 marzo 1888 sulla profilassi e sulla cura delle malattie sifilitiche e sulla prostituzione al dispensario celtico di Pavia. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1892.

Caso di litocenosi fortuita. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1892.

Rinosplastica parziale. (Rifacimento della pinna con processo speciale). — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1892.

Dell'azione, così detta specifica, del mercurio contro la sifilide costituzionale. — *Comunicazione fatta alla Società Medica della Svizzera Italiana,* 1892.

Le malattie veneree, e specialmente le sifilitiche, durante il triennio di prova, dall'applicazione del regolamento 28 marzo 1888, sulla profilassi e sulla cura delle malattie sifilitiche e sulla prostituzione al dispensario celtico di Pavia, 1892.

Di una rara anomalia testicolare. (Testicolo pendulo intravaginale). — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1893.

I risultati della applicazione del Regolamento 27 ottobre 1891 sul meretricio, nell'interesse dell'ordine pubblico, della salute pubblica e del buon costume. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1893.

Lo stato attuale della emoterapia, non che delle iniezioni endovenose di sublimato, contro la sifilide costituzionale. — *Bollettino medico della Svizzera Italiana,* 1893.

Chiloplastica inferiore e genoplastica col processo mentoniero di Blasius lateralizzato. — *Rendiconti R. Istit. Lombardo,* 1893.

L'annata 1893 al dispensario celtico governativo in Pavia. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, 1894.

Chilo-plastica doppia e genio-melo-plastica colle modalità del processo Blasius. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1894.

Relazione sul dispensario celtico di Pavia e sulle malattie veneree, osservazioni durante l'anno 1893-94. — *Bollettino della Prefettura.* Pavia

Ancora sulla rinoplastica: nuovi fatti e corollari. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1894.

Tre casi di glossite gommosa sifilitica, guariti mediante le iniezioni intra-muscolari di calomelano. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1894.

La sieroterapia contro la sifilide e la difterite. — Prelezione al corso di clinica dermo-sifilopatica per l'anno scolastico 1894-95. Pavia.

Sulla cura della sifilide congenita. — *Clinica moderna,* Anno 1°, N. 9-10.

La sifilide ed i vigenti regolamenti contro di essa. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1895.

La statistica annuale (1895) del dispensario celtico governativo in Pavia. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1896.

I Professori G. Zoia e F. Orsi. Commemorazione. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle,* 1899.

Il valore diagnostico delle iniezioni intramuscolari di calomelano. — *Giornale it. delle mal. ven. e della pelle,* 1898.

L'assorbimento del calomelano nelle iniezioni intramuscolari e di alcune peculiari loro indicazioni. (Cura precoce della sifilide. Sifilide fetale. Diagnosi differenziali. Lupus). — *Clinica moderna*, anno 5°, N. 2, 1899.

Appunti sulla profilassi della sifilide. — *Clinica moderna,* anno V, N. 49, 1899.

Il processo di rinoplastica a lembo frontale duplicato di Blasius. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1900.

Ulteriori prove della eccellenza del processo Blasius nella rinoplastica. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1900.

Il decennio di statistica del dispensario celtico governativo di Pavia. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo,* 1900.

Cheloide da cicatrice curato e guarito mediante l'acido pirogallico e la elettrolisi. — *Festschrift g. H. Prof. Kaposi,* 1900.

La cura precoce della sifilide. — *Clinica moderna*, anno VII, N. 1, 1901.

La dosimetria del calomelano nelle iniezioni intramuscolari contro la sifilide. — *Gazzetta medica italiana*, 1902.

Il prof. A. Mazzucchelli. Commemorazione. — Pavia, 1903.

Un caso di fibro-lipoma, nel quale le iniezioni intramuscolari di calomelano servirono come mezzo diagnostico e curativo. — *Gazzetta medica italiana*, Pavia, 1903.

La giusta portata delle obiezioni avanzate contro le iniezioni intramuscolari di calomelano nella cura della sifilide. — *Gazzetta internazionale di medicina*, N. 3, 1904.

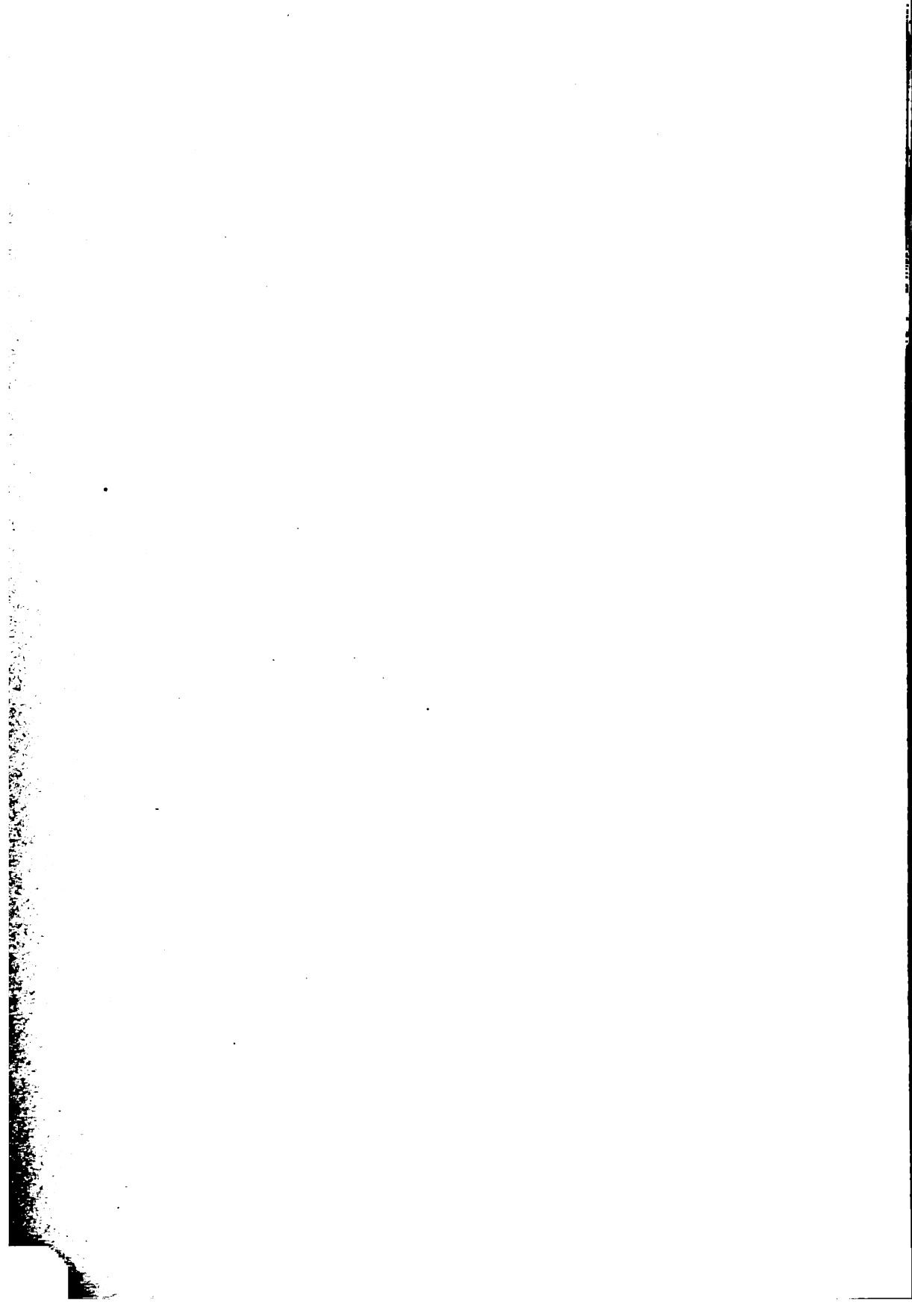
La cura precoce della sifilide nei dispensarî celtici. — *Gazzetta internazionale di medicina*, N. 6, 1904.

Dott. MARIO TRUFFI

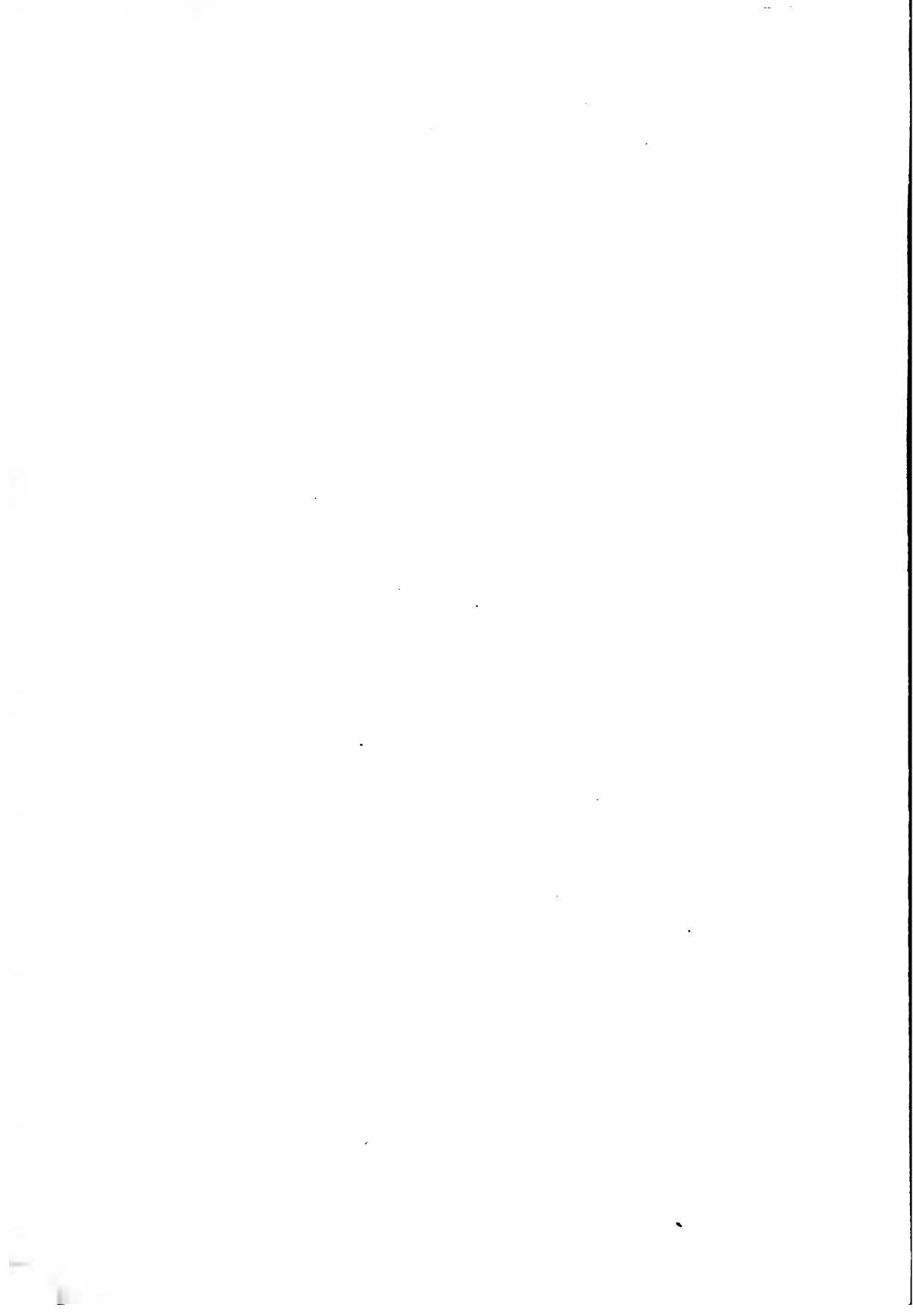
Libero docente di Clinica dermosifilopatica nella R. Università di Pavia

IL METODO SCARENZIO

PER LA

CURA DELLA SIFILIDE.

AD ANGELO SCARENZIO.

Toujours est-il qu'on est forcé de convenir qu'une pareille conception doit émaner d'un esprit peu ordinaire, qui cherche, qui trouve, regarde l'avenir et ne s'endort pas dans la quiétude satisfaite du présent et du passé.

(MAURIAC - Traitement de la syphilis).

PREFAZIONE.

Nel quarantesimo anniversario della prima iniezione di calomelano ho pensato di far cosa utile riassumendo ed illustrando tutte le fasi attraverso le quali il metodo Scarenzio è venuto perfezionandosi ed imponendosi come il più efficace per la cura della sifilide.

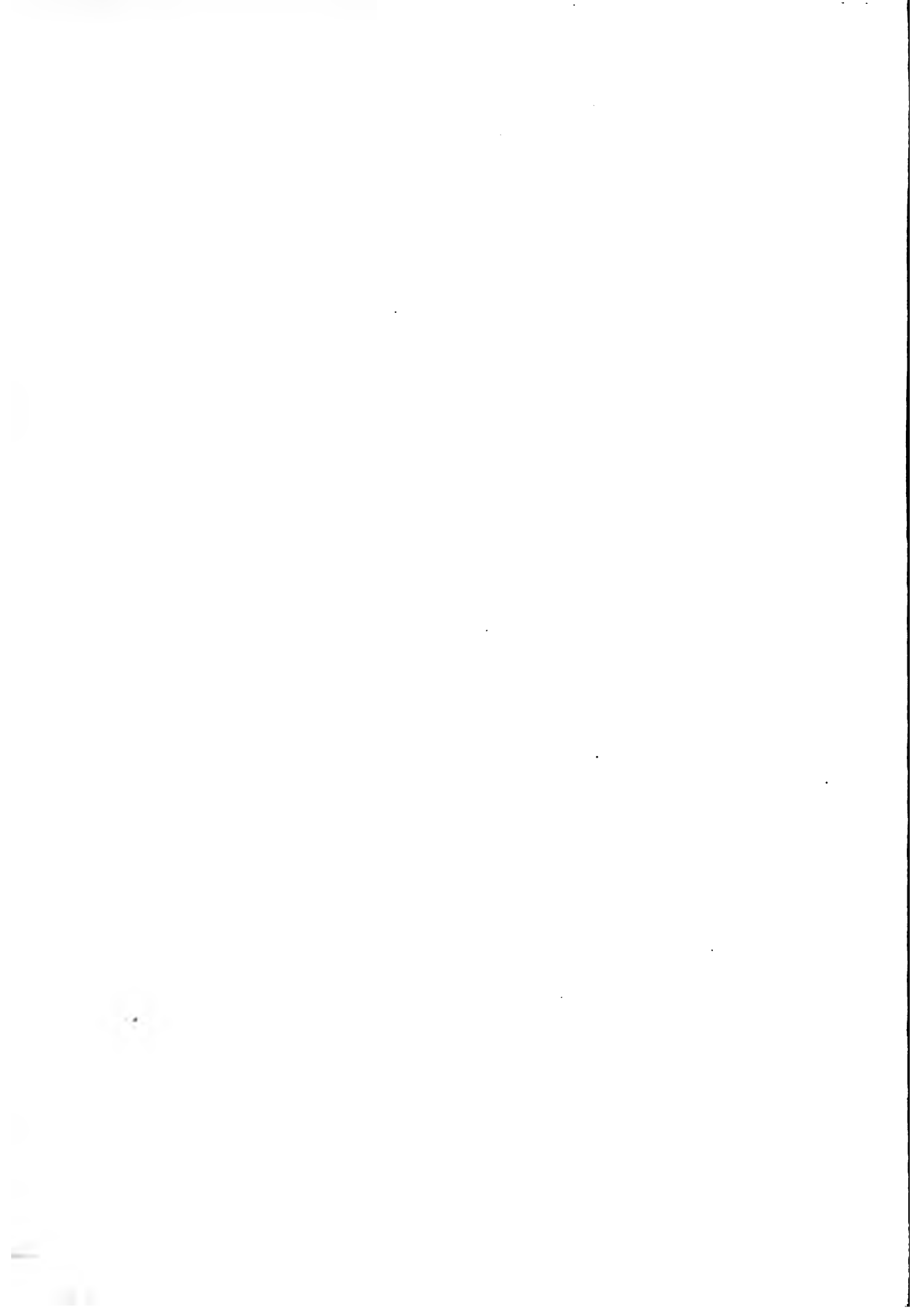
Perchè il lavoro mio riuscisse veramente completo avrei dovuto occuparmi largamente, non soltanto delle iniezioni di calomelano, ma di tutta la cura ipodermica della sifilide, ed in ispecial modo della cura coi preparati insolubili di mercurio, che riconosce la sua diretta origine dalla concezione di Scarenzio.

Circostanze speciali, ed in primo luogo il timore di riuscire soverchiamente prolisso, mi hanno indotto a limitarmi a trattare quasi esclusivamente del calomelano, occupandomi degli altri preparati mercuriali soltanto là dove determinate necessità dell'argomento lo hanno richiesto.

Circa la distribuzione delle varie parti di questa mia pubblicazione, che è lavoro esclusivamente storico e critico, credo utile avvertire che ho preferito trattare le varie questioni dibattute intorno alle iniezioni di calomelano in tanti speciali capitoli, anzi che seguire pedestremente la successione di tempo delle diverse fasi attraverso cui il metodo è passato.

Io non ho la pretesa che il mio lavoro sia riuscito senza mende. Dato il numero enorme di pubblicazioni in argomento è quasi impossibile non aver tralasciato qualcosa di quanto altri autori hanno scritto, o non essere incorso in qualche inesattezza. Se qualche errore ho commesso, o se sono riuscito, per quanto vi abbia posto lungo studio *e* grande amore, *inferiore al còmpito assuntomi, voglia perdonarmi il lettore ed in ispecial modo il maestro mio carissimo, al quale questa mia pubblicazione ho, con affetto di discepolo, dedicata.*

Pavia, marzo 1904.

DOTT. MARIO TRUFFI.

. . . . . . juvenem toto ter corpore lustrat
Mirantem exuvias turpes et labe maligna
Exutos artus, pestemque sub amne relictam.
(FRACASTORO - Syphilis seu morbus gallicus).

CAPITOLO I.

Il metodo Scarenzio dalla sua origine ai nostri giorni.

Quando sul finire del secolo decimoquinto la sifilide dilagava con fulminea rapidità in tutti i paesi d'Occidente, gli empirici furono avventurati di trovare in un rimedio, già in uso da secoli contro altre affezioni, lo specifico della terribile malattia. L'uso dell'unguento cinereo ha seguito infatti a breve distanza, per opera di Marcello Cumano, di Giuseppe Grunpeck, di Giovanni Weidmann, di Sebastiano Aquilano, di Gaspare Torella, di Giovanni Vigo, di Nicola Massa, l'erompere della epidemia del secolo decimoquinto. Non tardò inoltre ad essere adottata la introduzione del mercurio per la via gastrica sotto forma di precipitato rosso e di sublimato (Pietro Andrea Mattiolo, Paracelso), o per mezzo di fumigazioni (Nicola Massa, Berengario da Carpi).

Ma l'abuso che del rimedio si fece in ispecial modo dai medicastri portò ad una reazione, per cui si volle bandito il mercurio dalla pratica come quello che apportava maggiori danni che vantaggi. Tale reazione, cominciata fino dai primi anni del secolo decimosesto, come attesta un documento pubblicato dal Corradi, secondo il quale gli statuti dell'Ospedale di S. Giobbe, fondato a Bologna nel 1524, vietavano al chirurgo di fare unzioni con unguento che contenesse argento vivo, si andò accentuando per lungo tempo.

Le sterili lotte fra mercurialisti ed antimercurialisti rincorrenti vani miraggi di sostanze ad azione miracolosa sulla lue, si protras-

sero fino al secolo scorso impedendo alla terapia ogni serio e reale progresso.

Al principio del secolo decimonono la terapia antisifilitica, debellate oramai le teorie dell'antimercurialismo, non più sostenute che da qualche isolato campione, era fondata quasi completamente sull'uso del mercurio.

Ma i mezzi di introduzione del rimedio nell'organismo non erano di molto dissimili da quelli primitivamente proposti, ed erano nuovamente in onore le frizioni con unguento cinereo, le fumigazioni, le soluzioni e le pillole di preparati mercuriali.

Tali erano le condizioni della terapia quando Angelo Scarenzio nel 1864 proponeva, con geniale ardimento, di portare il rimedio in mezzo ai tessuti, allo scopo di facilitarne e regolarne l'assorbimento.

A dir vero la via ipodermica era stata pochi anni innanzi (1860) tentata da Ch. Hunter e da Hebra. Hunter aveva praticato ad una ragazza di ventun anno iniezioni bisettimanali di mezzo grano (centigr. 2,5) di sublimato disciolto in mezza dramma (gr. 1,5) di acqua distillata, riuscendo ad introdurre nell'organismo, nel corso di venticinque settimane, 125 centigrammi di sublimato, senza che comparisse traccia di salivazione.

Hebra si era limitato a dosi minori usando una soluzione di sublimato all'uno per cinquecento circa (un grano di sublimato in un'oncia d'acqua), di cui iniettava circa dodici gocce per volta (un milligrammo quindi all'incirca per ciascuna iniezione). Entrambi poterono rimarcare come nei malati così curati le efflorescenze sifilitiche scomparissero più rapidamente in prossimità del luogo in cui l'iniezione veniva praticata, che in regioni lontane.

Le esperienze di Hunter e di Hebra erano però rimaste isolate, ed i pratici non le conobbero che per i brevi cenni riportati nel " *Lehrbuch der costitutionellen Syphilis* „ di Zeissl (1864) (1).

Per cui a ragione può ritenersi iniziata su salde basi la pratica delle iniezioni ipodermiche di preparati mercuriali soltanto colla memoria pubblicata dallo Scarenzio negli *Annali Universali di medicina* dell'agosto-settembre 1864.

L'importanza di tale memoria per la storia della terapia antisifilitica è tale, che io non so esimermi dal riportarla integralmente.

---

(1) A Scarenzio non furono note che nell'anno seguente a quello in cui egli rese di pubblica ragione i suoi primi esperimenti col calomelano (Vedi *Rivista sifilografica, Annali Univ. di medicina*, 1865 giugno, pag. 666).

Primi tentativi di cura della sifilide costituzionale mediante la injezione sottocutanea di un preparato mercuriale: *del dottor* **ANGELO SCARENZIO**, *incaricato della Clinica delle malattie veneree presso la R. Università di Pavia.*

L'argomento che qui presento alle indagini de' miei colleghi si affaccia ad un tratto così vasto ed importante, che ancora non oso di apporvi un titolo più esplicito e concludente. Quantunque i fatti clinici che andrò narrando, e che osservai lontano da qualsiasi prevenzione e con ogni diligenza, pel loro numero e per la loro chiarezza potrebbero autorizzarmi ad un passo di più verso la certezza, pure amo attingerla al giudizio dei colleghi, dopo che essi avranno ritentate scrupolosamente le prove.

Come prima idea circa questo metodo di cura, nacque in me quella di far uso di mercurio metallico; con questo io poteva in certo qual modo già sperare di approfondare e concentrare in un terreno più favorevole che non sia la pelle la cura mercuriale, affidando alla graduata azione dei cloruri alcalini contenuti nel sangue il cangiamento di esso in sublimato corrosivo (Capelle, Proust, Petenkoffer, Mialhe, Régimbeau, Abbene, Selmi, Vicat, Teichmayer, Maire, Bellini, ecc.). Dal momento però che si può disporre a bell'agio dei cloruri mercurioso e mercurico, mi parve conveniente l'usare addirittura uno di questi, risparmiando così all'organismo nuove combinazioni. — Nessun medico però arrischierà di iniettare una soluzione di sublimato corrosivo nel cellulare sottocutaneo, ove probabilmente ne verrebbe una infiammazione gangrenosa, con poca lusinga di assorbimento; lo stesso, è vero, potrebbe dirsi del calomelano, il quale, se non è caustico istantaneamente, acquista tale proprietà al suo mutarsi in bicloruro; ma pensando agli altri sali di mercurio più adoperati in medicina, pei quali l'azione caustica è pure a temersi assai pronta, decisi di affidarmi al calomelano preparato a vapore e sospeso in un liquido che lo rendesse adatto alla iniezione.

Sempre nella persuasione che una tale sostanza per venire assorbita debba cangiarsi in sublimato corrosivo, ne fissai la dose a 20 centigr. per volta, da ripetersi o meno a seconda delle circostanze, lusingandomi che due sole potessero bastare, come 40 centigrammi di sublimato affidate a superfici di meno sicuro assorbi-

mento, sono pressochè sufficienti a curare la sifilide costituzionale. Una rapidissima trasformazione poi non mi pareva probabile, perchè le pareti della cavità artificialmente scolpita nel cellulare, assorbita la parte liquida del preparato, dovevano mano mano agire sulla di lui periferia, scoprendone con una specie di digestione le parti profonde.

Il menstruo adoperato fu per due volte la glicerina, come quella che per essere meno prontamente assorbita, si presentava più atta ad evitare una soverchia celerità nella trasformazione del calomelano; ma appigliatomi in seguito alla sospensione nell'acqua semplice, nè trovando in suo confronto alcun titolo di preferenza per la prima formola, sempre la usai nella proporzione da 20 a 30 centigr. su 1 grammo e mezzo di liquido mucilagginoso. Per quanto però si faccia, il calomelano precipita, si addensa e si fissa al fondo del recipiente, d'onde bisogna smuoverlo con una piccola tenta e sottoporlo ad un forte e prolungato scuotimento per sospenderlo momentaneamente.

L'apparato dell'operazione è semplicissimo. La siringa di Pravaz ne è l'adatto stromento, purchè nè la cannula, nè la montatura sieno in oro od argento, ma la prima in acciaio, la seconda pure, od anche in osso od in legno; per coloro che non la possedessero, si può fabbricare estemporaneamente un piccolo schizzetto della lunghezza da 6 a 8 centimetri con un pezzetto di tubo da barometro, procurandosi per punteruolo una di quelle piccole cannule, che usansi nei laboratori anatomo-patologici per le iniezioni a mercurio. Nell'allestire lo stromento, converrà misurare e segnare con qualche tratto di lima il manico dello stantufo, di modo che le varie intaccature segnino le diverse quantità del liquido che si racchiude nella cannula e ciò per quando si preparasse la miscela cumulativamente per servirsene più volte; a scanso di perditempo sarà poi opportuno aspirarne nella siringa una quantità superiore al bisogno per espellerne in seguito l'eccessiva. Non occorre osservare che tali pratiche riescono inutili se si possiede lo stromento del Pravaz modificato, ove sull'asta che porta il pistone scorre a vite un piccolo scudo, che a seconda della distanza sua dalla estremità superiore del tubo, segna e limita una data quantità di liquido da potersi spingere colla pressione.

Il luogo della operazione è di elezione; la si potrebbe fare, cioè, su qualunque punto della superficie corporea, ma più adatte presentansi le estremità. Io l'ho tentata prima alla parte media in-

terna della gamba e venni in seguito a preferire la media posteriore delle braccia, onde non obbligare i pazienti al continuo decubito.

L'atto operativo è simile a quello delle iniezioni sottocutanee in genere. Tesa la pelle dell'arto, abbracciandola e stirandola dal lato opposto a quello che si vuol perforare, colla punta della piccola cannula foggiata a becco di flauto riesce facile il trapassare la cute e penetrare in grembo al tessuto cellulare orizzontalmente alla superficie presentata. Ivi faccio progredire la cannula per il tratto di 3 centimetri e la ritiro in seguito per un centimetro e mezzo circa, allo scopo di facilitare il progresso del liquido molto denso che imbocca così una strada già apertagli al davanti. Compiuta la iniezione, pigiando la pelle sulla cannula senza levare da essa la siringa, la estraggo e mediante una leggera pressione fatta col dito scaccio il liquido dalle vicinanze della puntura perchè non retroceda, indi per mera prudenza vi sovrappongo un pezzetto di cerotto, di taffetà od un leggero strato di *collodion*, fasciando in seguito leggermente l'arto.

Passo ora alla esposizione dei casi pratici:

Osservazione I. — R.... Giuseppa, da Ruino, provincia di Pavia, d'anni 30, contadina, accolta nella Clinica sifiliatrica li 4 aprile 1864.

Già nello scorso anno la paziente era stata accettata in questa Clinica e vi rimaneva dal 29 aprile al 2 del successivo luglio, perchè affetta da piaga sifilitica all'orificio delle nari, alla radice della glabella del naso, al lato interno del braccio sinistro, non che da papule mucose ai genitali con blennorrea esterna, e tutto ciò in causa di ulceri contratti alle mammelle per allattamento mercenario. In allora la R... veniva curata con un corso regolare di frizioni mercuriali alle estremità inferiori, consumando circa 180 grammi d'unguento napoletano duplicato, frammezzate queste da bagni e susseguite da una cura iodica, per cui usciva guarita dall'Ospitale. Ma non lo fu in modo stabile, perocchè dopo pochi mesi una piaga di natura corrodente riappariva all'ingiro della cicatrice esistente fra le sopraciglia, invadeva superiormente per il tratto di 3 centimetri quadrati la fronte, e celeremente avanzandosi all'imbasso consumava il naso intiero, lasciando al di lui posto un vasto ulcero lurido e profondo; in pari tempo si riapriva la piaga al braccio sinistro, per cui l'ammalata ricorreva di nuovo a questa Clinica.

I caratteri che presentavano le piaghe non lasciavano alcun dubbio sulla loro natura sifilitica ed a confermarla viemmaggiormente la paziente accusava dolori osteocopi alla tibia sinistra, sul cui stinco esisteva una periostosi. — La donna, incinta all'ottavo mese, era sommamente dimagrata ed abbattuta nello stato generale; le estremità inferiori erano sparse di varici e le vie digerenti in uno stato di atonia; stavano quindi le prime due circostanze come vere controindicazioni alla ripetizione di una cura mercuriale colle unzioni, e la terza lo era pure per chi avesse voluto tentare la via dello stomaco. Mi parve perciò il caso di tasteggiare la nuova strada di entrata

colla iniezione sottocutanea. All'intento di rendere lento e graduato l'assorbimento, pensai di sospendere il calomelano a vapore nella glicerina, e lo feci nella proporzione di. 20 centigrammi in un grammo e $^1/_2$ di liquido, che iniettai al giorno 7 di quel mese nel cellulare sottocutaneo della parte media interna della gamba sinistra ed al giorno 8 ripeteva alla medesima regione del lato destro.

Per tre giorni non si vide alla parte che un leggero rialzo fluttuante della cute; al 13 d'aprile la donna partoriva un bambino in apparenza sano (1); si osservava una leggera reazione ai luoghi iniettati, che fu combattuta cogli emollienti. Avvenuta però ugualmente la suppurazione, si coprivano le parti con strati di *collodion* per mettere un freno all'esternarsi delle marcie. Le piaghe sifilitiche intanto non miglioravano, che anzi quella alla fronte andava estendendosi maggiormente e se la donna non fosse stata nei primi giorni di puerperio e febbricitante, avrei pensato ad altri mezzi, ascrivendo fra i disinganni il tentativo della iniezione sottocutanea. Ma tali complicazioni mi salvarono da una precipitata conclusione, e mi fu dato esser testimonio di un esito fortunato, d'onde trassi il coraggio a tentare ulteriori prove. Infatti al giorno 20 successivo, le piaghe alla fronte, al naso ed al braccio sinistro, sempre medicate semplicemente, incominciarono a depurarsi, ed il loro progresso in bene fu così rapido, che al 23 vegnente presentavano già gli orli cicatrizzantisi e qualche punto di cicatrice isolato anche nel mezzo. Al 2 maggio la piaga al braccio era chiusa e dopo 6 giorni era pure rimarginata quella della fronte. Al trentesimo giorno dall'operazione il piccolo ascésso alla gamba destra si apriva ed al trentacinquesimo il sinistro, nè fu dato rinvenire nella marcia alcun segno che dinotasse la presenza del mercurio (2).

La paziente rimaneva nello Stabilimento fino al 12 del successivo agosto e sempre in perfetto stato di salute. Al 14 del successivo settembre poi essa ricompariva alla Clinica per essere munita di un promessole naso artificiale (3) e mostravasi felice di avere ricuperata la primitiva robustezza.

Osservazione II. — Del soggetto della presente storia, la rachitide non potea fare strazio maggiore. Chiamasi desso G.... Carlo, di Pavia, d'anni 35, di professione lustrino, nano, gobbo, storpio e scorbutico, già varie volte ammalato per sifilide primitiva e nel quale da una settimana senza causa prossima occasionale, tranne il sucidume, era apparsa una blennorrea balanoprepuziale con escoriazioni della mucosa alla metà anteriore del glande. Qua e là profondamente ulcerata con aspetto sifilitico, essa era naturalmente scoperta e continuamente irrorata dallo scolo purulento. Al 23 di febbraio 1864 il paziente veniva accolto nella Clinica ed un fimosi infiammatorio di secondo grado non lasciava assolutamente scorgere di più di quello che già si è detto; ma diminuito l'ingorgo al prepuzio colla cura detersiva emolliente, stiran-

---

(1) Il bambino, affidato al P. L. degli Esposti per l'allattamento, moriva dopo 15 giorni, in preda ad eruzione cutanea pustolosa sifilitica.

(2) Deggio qui i miei ringraziamenti al sig. Carlo Pellizzari, capo-farmacista nel civico spedale di Pavia, il quale da buon amico e da valente chimico mi aiutò in queste ricerche.

(3) Ho preferito quest'espediente ad un'operazione di rinoplastica per due ragioni: prima di tutto perchè volendo praticare il metodo frontale, il peduncolo del lembo andava a cadere in un tessuto di cicatrice, ed in secondo luogo perchè ho poca fiducia nel metodo genale e massime colle condizioni di questo caso ove trattavasi di rifacimento bilaterale. D'altronde io restai persuaso che col naso artificiale ho rimediato meglio che con qualsiasi altro mezzo alla deformità.

dolo sulla base del glande, si vide che le abrasioni alla mucosa cessavano appunto al luogo ove arrivava il prepuzio stesso, e che al di sotto di lui tanto quella parietale che la viscerale era congesta sì ma intatta. Ciò mi confermava vieppiù si trattasse di una blennorrea sifilitica e di effetti suoi nelle soluzioni di continuità, e poteva attenderne ulteriori prove dal momento che la malattia del sangue mi impediva di intraprendere una cura mercuriale. Quindi nel mentre combatteva lo scorbuto, curai appena localmente il male al pene, facendo succedere ai bagni emollienti gli astringenti e l'uso della soluzione di nitrato d'argento. Essi però avevano ben poco effetto e se sopprimevano per alcun tempo lo scolo, non ne impedivano la ricomparsa appena venissero sospesi. Ciò ancora più confermava la esistenza di una causa generale interna ed ogni dubbio venne tolto quando al giorno 2 del susseguente marzo il corpo del G.... apparve cosparso di una eruzione papulo-squamosa.

Occorse ancora oltre un mese di cura prima che la crasi sanguigna la si potesse dire corretta, e nel frattempo anche la blennorrea, più per il riposo e la pulizia della parte, che per l'azione degli astringenti, erasi ridotta a poca cosa. Lo stato generale del paziente aveva però bisogno estremo di rimettersi, ed un altro mese venne interamente impiegato a ciò colla buona e lauta dieta. Questa forzata dilazione mi fu utile, giacchè potei vedere la affezione cutanea sempre stabile, anzi ad accrescersi, massime alle braccia.

Al giorno 9 del seguente giugno, praticai l'iniezione sottocutanea del calomelano alla istessa dose che nel caso antecedente, ma sospeso nell'acqua mucilagginosa e preferendo come regione la parte media esterna del braccio sinistro. Al giorno dopo eravi al sito operato un leggier turgore, che si fece gradatamente più sentito, finchè alla 5ª giornata vi apparve la fluttuazione. In allora ripetei l'iniezione alla stessa dose e colla uguale miscela al braccio destro, ove succederonsi i medesimi fenomeni della infiammazione graduata e circoscritta, suppurata al 4° giorno. I due piccoli ascessi si apersero spontaneamente l'uno all'8° l'altro al 10° giorno dall'operazione e l'analisi chimica mostrò la marcia esente da ogni traccia di mercurio.

In questo decorso di tempo la affezione cutanea non mostrò cangiamento per 12 giorni, scorsi i quali le macchie si facevano meno oscure, il loro livello si abbassava; in sette giorni erano svanite; la blennorrea sopprimevasi del tutto, gli ascessi guarivano in dieci giornate ed il paziente non veniva dimesso che al giorno 14 del successivo luglio in perfetta salute, che dura tuttora.

Osservazione III. — C.... Giovanni, da Abbiategrasso, domiciliato in Pavia, d'anni 38, barcaiuolo di professione, veniva accettato nella Clinica sifiliatrica di questa R. Università li 17 maggio 1864.

Quattro anni sono ebbe ulceri sifilitici primitivi al pene, che trascurati per alcun tempo lo obbligarono a ricorrere all' Ospitale Maggiore di Milano, d'onde dopo 13 giorni usciva guarito. Due mesi appresso veniva preso da dolori osteocopi e ritornando allo stesso Stabilimento era curato col decotto di S. Giorgio e bagni a vapore.

Passato un anno contraeva altri ulceri pei quali al 1° settembre 1862 lo si accoglieva in questa Clinica. Essi erano indurati, e perchè restii alla cura locale le si aggiungevano le frizioni mercuriali alle estremità inferiori, che ripetute per tre settimane alla dose di grammi tre al giorno le guarivano. Fu questo un vantaggio temporario, perocchè dopo due mesi gli comparvero delle piaghe al lato interno della gamba sinistra ed alla parte alta anteriore del braccio destro, associate a dolori osteocopi; per quattro mesi la malattia restava stazionaria, poichè non comprendendo il paziente il bisogno di una nuova cura, si limitava all'uso dei mezzi palliativi, finchè al 20 aprile 1863 rientrava in Clinica.

Le soluzioni di continuità che il C .... designava col nome generico di piaghe, non erano che due ammassi di pustole sifilitiche, impiantate nella cute, ivi di colore violaceo (*impetigo figurata*), ed erano accompagnate tuttora dai dolori osteocopi specialmente alle tibie. Veniva perciò in lui ricominciata la cura mercuriale colle frizioni alle estremità inferiori, alla dose suindicata, medicando le località ammalate con glicerina contenente il sublimato corrosivo nella proporzione di 10 centigr. per ogni 200 grammi di liquido. Alla terza settimana dal principio di questa cura, frammista a frequenti bagni generali e ad una purga ogni 8 giorni, gli si propinava il joduro di potassio portato rapidamente da mezzo grammo a due nella giornata, che il paziente tollerava maravigliosamente fin quasi al termine del trattamento, protratto ancora per tre settimane. L'esito fu fortunato, essendo l'ammalato guarito ed uscito al giorno 4 luglio dalla Divisione.

L'aspettava però un'altra recidiva dei dolori osteocopi coll'aggiunta di una cefalea atroce ed ostinata, nonchè di una periostosi tibiale sinistra e di una blennorrea uretrale. Per questi mali ricorreva di nuovo all' Ospitale Maggiore di Milano e quivi rimaneva per circa quaranta giorni, sottoposto, dice l'infermo, all'uso del joduro di potassio non che ai bagni a vapore; ma egli spontaneamente ed alquanto migliorato ne usciva per presentarsi di nuovo a questa Clinica. Quivi, oltre ai sintomi or ora indicati, l'ammalato presentava un deperimento generale ed era in preda a dolori di apparenza reumatici a varie articolazioni e regioni muscolari del corpo. Lo sottoposi anzi tutto all'uso dell'olio di fegato di merluzzo con protojoduro di ferro, che si continuò per cinque settimane. Di conserva a questa cura ricostituente tentava di debellare la blennorrea, ma rimanendosene questa ostinata, mi convinsi della sua provenienza sifilitica e così mi tolse il dubbio che fosse causa di un'artrite blennorragica. A questi mezzi feci susseguire un corso di bagni a vapore, i quali se alleggerivano alcun poco i dolori, si era solo per brevi intervalli.

Anche questo adunque mi sembrava il caso di tentare l'iniezione sottocutanea del calomelano; una prima la feci al giorno 9 giugno al lato sinistro, la seconda al giorno 14 detto alla parte destra, ed ambedue nella proporzione di 20 centigrammi di rimedio su due grammi di menstruo. Sì nell'una che nell'altra parte operata, dopo 12 ore non si rilevava che un leggiero intasamento; ad esso subentrava gradatamente un limitato turgore arrossato alla superficie, dolente al tatto, ed al 6° giorno si dichiarava la fluttuazione; al 13° l'ascesso si apriva alla parte sinistra, facendosi strada per la eseguita perforazione; al lato destro accadeva lo stesso al 10° giorno. La marcia che uscì dagli ascessi era densa, mista a qualche piccolo straccio di tessuto cellulare mortificato ed analizzata chimicamente non lasciò scorgere la minima traccia di mercurio. Poteva adunque tenermi certo dell'avvenuto assorbimento, e lo si poteva anche riconoscere nel miglioramento che ne derivava, imperocchè al giorno 26 i dolori veri osteocopi erano svaniti e quasi era scomparsa la periostosi tibiale, sebbene ostinato persistesse il reumatismo cronico. Le cavità suppuranti chiudevansi nello spazio di 8 a 10 giorni. Contro ai dolori reumatici si ripresero i bagni a vapore, che ebbero un buon risultato, facendo sì che il paziente uscisse guarito al 15 agosto p. p. dalla Clinica.

Osservazione IV. — Al giorno 1° gennaio 1864, Angelo T . . . , da Mirabello, provincia di Pavia, contadino, d'anni 29, veniva accettato nella sala H di questo Civico Spedale per piaghe alla guancia sinistra ed all'avambraccio destro, le quali, curate coi metodi ordinarii per quattro mesi dal mio collega dott. Giuseppe Casali, non guarivano. Sospettandone egli in allora una recondita causa celtica, sebbene il paziente

assicurasse di non avere mai patito di malattie veneree e sifilitiche, volle sentire il mio parere in proposito; ed io divisi pienamente il di lui dubbio, stante l'aspetto delle piaghe all'avambraccio destro, avvicinantisi alla forma di quelle sostenute dalla sifilide costituzionale. Consigliai adunque in via di prova la cura specifica, che veniva intrapesa e condotta regolarmente per due mesi, facendo succedere all'amministrazione del protojoduro di mercurio quella del bijoduro, del bicloruro, del joduro di potassio e di sodio. Ma a parte un leggero miglioramento in sulle prime settimane, il male se ne stette irremovibile, che anzi agli ultimi del maggio 1864 comparve un ulcero al palato che, in onta alla inutilità della cura specifica, confermava in noi il sospetto di un'affezione sifilitica. Nè i casi di sifilide costituzionale refrattarii ai preparati mercuriali sono rari, ma prima di dichiararli tali bisogna avere tentate tutte le strade di entrata del rimedio, per cui mi parve anche questo il caso di ricorrere alle injezioni sottocutanee.

Desiderandolo il paziente, si permise che si recasse per alcun tempo a domicilio, ove rimase dai primi di aprile al 3 del successivo luglio, ed in allora veniva accettato nella Clinica sifiliatrica. Nel frattempo l'esulcerazione al palato, che presentavasi in sulle prime limitata al terzo suo anteriore, lo aveva invaso in tutta la lunghezza, intaccandone l'ossatura e ledendo anche la parte media dell'attacco del velo-pendulo. L'aspetto della piaga era eminentemente fagenedico, l'alito fetente, e scorgevansi stazionarie la piaga alla guancia sinistra e quella all'avambraccio destro; come complicazione grave si presentava nel paziente una avanzata denutrizione. Per rimediare intanto al sintoma più urgente, si applicava la soluzione pura e satura di percloruro di ferro sulla superficie palatina gangrenosa; al giorno 6 la piaga era depurata ed io arrischiava l'iniezione di 20 centigrammi di calomelano a vapore in 2 grammi di acqua nella parte media esterna del braccio sinistro, ripetendola dopo 24 ore al braccio destro.

Dal tempo delle iniezioni al 13 agosto non si osservò che un intasamento leggermente infiammatorio a superficie arrossata nei limiti del cellulare sfiancato; solo in detto giorno appariva al lato sinistro ed al centro del tumoretto un leggier grado di fluttuazione. Al dì veniente succedeva lo stesso al braccio destro ed in seguito i due ascessi camminavano di conserva, estendendosi alla prima delle nominate regioni per circa 4 centimetri, con una larghezza di 2 in 3 lungo l'asse maggiore del braccio; alla seconda con una larghezza ovale per il tratto di 6 in 7 centimetri. E tale notevole estensione gli ascessi l'avevano acquistata, perchè nell'idea di trattenere il rimedio sotto la cute colle applicazioni del collodion sugli ascessi, coi bagni astringenti e colle fasciature leggermente compressive, avea cercato di oppormi all'esternarsi della marcia. La tendenza però a suppurare non cessava, e se colla compressione continuata l'ascesso a sinistra veniva assorbito, il paziente al certo non vi guadagnava. Anche il male orale andava guadagnando terreno, per cui si pensò unicamente a sostenere e ricostituire il generale dell'organismo coi chinacei, coi ferruginosi, colla dieta nutriente ed ancora inutilmente.

Ma un altro fenomeno che prende qui un interesse speciale e che apparve al giorno 20 dell'ultimo nominato mese, si fu l'idrargirosi, la quale, se non grave, si presentò tuttavia ostinata e restìa anche al clorato di potassa amministrato il giorno 26 e continuato per più di una settimana alla dose di 6 grammi al giorno, lasciandomi così la persuasione che il di lei decremento fosse naturale. Come accidente complicante il male era pure insorta una cheirite sinistra abbastanza grave, a togliere il cui stato d'acutezza occorsero varie applicazioni di mignatte ed un lungo uso degli emollienti, senza che si potesse dire di averla vinta del tutto. Al giorno 3 di agosto

io mi allontanai per quindici giorni dall'ospitale ed il dott. Antonio Guelmi, destinato a supplirmi nel servizio della Sala, vedendo il continuo procedere dell'affezione al palato, e d'altronde essendo cessata ogni traccia d'idrargirosi, propinava al paziente la soluzione di sublimato corrosivo (5 centigrammi in 200 d'acqua da prendersi da due a tre cucchiai al giorno), ed egli giustamente preferiva ricorrere alla via della bocca onde essere pronto a sospendere il rimedio nel caso che di nuovo risorgesse la idrargirosi. L'andamento dell'ascesso intanto fu affatto stazionario. Rivedendo io il mio paziente ai 20 di agosto, lo trovai per nulla migliorato, anzi peggiorato, perchè incominciava a perforarsi il palato molle. Non credetti però di cangiar metodo di cura e lasciai che terminasse la seconda dose di sublimato; mi diedi premura di pungere l'ascesso al braccio destro e la marcia uscita non porse segni di contenere mercurio. Osservai pure a quest'epoca sul dorso della mano sinistra e precisamente in corrispondenza al tendine dell'estensore che va all'anulare un piccolo rialzo, e sentii una fluttuazione che poteva supporsi un'effusione semplice di linfa nella di lui guaina e perciò aspettai ad inciderlo.

Al giorno 23 l'ammalato terminava la dose di sublimato in corso di somministrazione senza vantaggio alcuno, e non essendovi alcun segno che facesse temere la rinnovazione dell'idrargirosi, anzichè ritentare la via della bocca, pensai di usufruttare per l'assorbimento la estesa cavità dell'ascesso al braccio destro. Quindi alla mattina del giorno 24, vuotatala dalla marcia che conteneva coll'intermezzo di un moncone di piccolissima siringa elastica, vi iniettai 20 centigrammi di calomelano sospeso in 1 grammo e $^1/_2$ di acqua, e chiusi la piccola apertura con un pezzetto di taffetà, che ricoprii di *collodion.*

Edotto di quanto succede colle piaghe esterne, sulle quali il calomelano a vapore lo si riapplica un numero infinito di volte senza che sorga irritamento alcuno, io sperava che anche la facoltà modificatrice ed assorbente della superficie interna dell'ascesso dovesse essere per lo meno graduata e lenta; sempre però più energica in confronto di quella della cute e della incerta ed infida mucosa gastro-enterica. Pensava quindi a malincuore al momento nel quale avrei dovuto svuotare l'ascesso sottraendo da lui il rimedio che avrei dovuto sostituire con altra dose, e ciò riteneva dover fare alla consueta medicatura nel susseguente mattino. Se non che visitando il paziente dodici ore dopo la fatta iniezione, egli mi assicurava che da quel momento la regione dell'ascesso era stata in preda ad un continuo e vivo bruciore, cui susseguiva un senso di tensione. Sfasciata ed esaminata la piaga, fui meravigliato nel vedere ivi disegnata in rilievo la forma dell'ascesso, essendone la cute arrossata, tumida e dolente in eminente grado. Nulla si scorgeva nelle parti vicine, ciò nullameno credetti d'urgenza lo svuotare quella cavità e levato il taffetà ne uscirono 15 grammi di marcia sanguinolenta e densa, restando però ivi ancora gonfia e dolente la pelle. Dimisi il pensiero di introdurre per allora nuovamente il calomelano nell'ascesso, e copertane l'apertura con una pezza spalmata di semplice unguento, mi occupai dell'analisi del prodotto ottenuto, nella lontana lusinga di trovarvi i segnali della successa modificazione del calomelano in sublimato corrosivo. Lascio quindi immaginare come io rimanessi meravigliato, rinvenendo nel liquido stesso non solo nessuna traccia di bicloruro, ma nemmeno di calomelano, e tale risultato otteneva anche il capo farmacista sig. Pellizzari.

Da quel giorno la tumidezza andò scemando al pari della suppurazione, che in sulle prime erasi notabilmente accresciuta, e l'ulcero al palato restava stazionario. Al 1° del veniente settembre l'ascesso era perfettamente chiuso e le granulazioni al palato apparivano sode e vive; indi a qualche giorno però il paziente era preso da

esacerbazione febbrile vespertina, e siccome presentavasi più saliente la tumefazione fluttuante alla mano, la incisi colla lancetta, ottenendone marcia densa. In mezzo a tutte queste vicende, per quanto siasi fatto, non riuscivasi a provocare una desiderata maggior nutrizione generale, gli accessi febbrili ricomparivano senza tipo regolare e ribelli ai chinacei, ed anche la piaga al palato, alternando con essi in un vario aspetto, restava stazionaria.

Osservazione V. — Z . . . . . Giuseppe, di Pavia, d'anni 52, cuoco di professione, entrava nella Clinica il 20 luglio p. p. Egli aveva contratto vari ulceri sifilitici all'estremità del pene 18 a 19 anni addietro, di essi non se ne prese cura e guarirono spontaneamente. D'allora in poi non ebbe a patire alcuna altra affezione celtica, finchè or son due mesi dopo avere sofferti dolori, che egli chiamò reumatici, a varie parti del corpo, s'accorse di un rialzo alla parte sinistra del manubrio dello sterno e precisamente in corrispondenza dell'articolazione sua colla clavicola di questo lato. Il tumoretto indolente e duro crebbe gradatamente al volume di una nocciuola, si fece elastico e fluttuante, per aprirsi con bordi irregolari che consumandosi lasciarono una piaga di forma ovale alla regione ora indicata. Tale soluzione di continuità al dire dell'ammalato, ebbe sempre un aspetto lurido nel fondo, depascente nei margini; eragli d'incomodo e causa di dolore sotto ai movimenti del braccio; medicata semplicemente non guariva, e tanto per queste cagioni come per la insorgenza di dolori osteocopi alle tibie, egli cercava ricovero all'Ospedale. — Ivi il medico astante, entrato in sospetto circa alla natura del male, lo inviava al medico municipale, cui per la natura speciale dell'affezione spetta proporne al Comune l'invio allo Stabilimento, e quegli a me lo indirizzava perchè nel caso creduto dubbio aggiungessi il mio parere. Questo si fu per l'accettazione come sifilitico, massime in riguardo alla precedenza, sebbene lontanissima, degli ulceri non cauterizzati, alle apparenze della piaga tuttora lurida, a fondo grigio sporco, con margini irregolari tagliati a picco; alla concomitanza dei dolori osteocopi.

Perciò, ricoverato il paziente nella mia divisione, premessi un bagno generale ed un purgante, al giorno 22 successivo gli praticai l'iniezione colla solita quantità e formola di calomelano al braccio sinistro.

Dal momento della operazione si osservava che il rialzo della cute fluttuante nelle prime 6 ore, veniva sostituito da un tumore duro e dolente. In tale stato continuava fino al 29 e solo in allora nel centro di esso, che aveva acquistato la forma ed il volume di mezzo uovo di piccione, si sentiva una leggiera fluttuazione.

Essa andò in due giorni guadagnando terreno ed in allora il piccolo ascesso si aperse spontaneamente, facendosi strada per la puntura eseguita al momento della injezione; la marcia uscendo sotto alla pressione trascinava seco un fiocchetto di tessuto cellulare gangrenato e non presentava traccia di mercurio. Frattanto anche la piaga medicata a piano con semplice unguento, in sulle prime stazionaria, andò poi prendendo un bell'aspetto; il di lei fondo dava luogo a granulazioni vive, ed i margini eransi considerevolmente detumefatti. Ma io, temendo che il benefico effetto del rimedio, per la di lui tenue dose, non potesse essere progressivo, ripetei la iniezione sottocutanea al lato destro.

2 agosto. — Senza causa apprezzabile il braccio e l'avambraccio destro presentavansi di colore resipelaceo e tumefatti; il rallentamento delle fascie, l'applicazione degli emollienti ed un purgante energico dissipavano ogni cosa e per nulla modificavano l'andamento dei soliti fenomeni al sito operato. Solamente, quivi l'ascesso non ebbe tendenza ad esternarsi, nè a scomparire per assorbimento, ma con una altalena

di incremento e decremento, mi spinse il 22 successivo alla di lui apertura colla lancetta. Il pus che ne uscì era denso, come l'altro d'apparenza flemmonoso, ed a maggior ragione riuscivano negativi i tentativi per iscoprirvi il mercurio.

26 agosto. — La piaga a quest'epoca è quasi cicatrizzata e di buono aspetto e l'ascesso al braccio, ultimamente aperto, da 15 giorni guarito. In tre altri la cicatrice è fatta ed il paziente al 31 dello stesso mese esce risanato dalla Clinica.

Osservazione VI. — C . . . . . Angela, da Bastida Pancarana, Prov. di Pavia, d'anni 22, contadina, essendosi da cinque mesi prestata ad allattamento mercenario, ne contraeva ragadi al capezzolo della mammella sinistra, alle quali tre mesi dopo tenevano dietro tubercoli mucosi all'ingiro di esso, ai genitali esterni ed all'ano. Due mesi di cura semplice palliativa non valsero a mitigare il male, ed al giorno 14 luglio 1864 ricorreva a questa Clinica. Ivi dalla sede e dalla forma dei fenomeni morbosi e dalla presenza di una abbondante blennorrea vaginale e dell'ano, riescì facile il confermare la diagnosi di sifilide costituzionale. Ciò nullameno, per evitare ogni supponibile causa di inganno, si passarono otto giorni nell'impiego di mezzi semplici quali la pulizia delle parti, i semicupii e le irrigazioni vaginali emollienti, ecc., ma, senza alcun vantaggioso effetto; perciò al giorno 22 di quel mese iniettai nel cellulare sottocutaneo della parte esterna del braccio destro, colla solita formola, 20 centigrammi di calomelano. Al giorno successivo si vedeva già una leggera tumidezza alla parte, che crebbe gradatamente e con mitezza per altri cinque. A quest'epoca rilevavasi nel mezzo della parte tumefatta un principio di fluttuazione, ed al 30 il piccolo ascesso di poco ampliatosi si apriva spontaneamente per la via già scolpita dalla cannula. L'analisi chimica non rilevò traccia alcuna di mercurio nelle marcie uscite; eppure i fenomeni sifilitici erano stazionarii, se si eccettui una notevole diminuzione nello scolo; quindi al 1° del susseguente agosto ripetei l'iniezione al braccio sinistro, ove si verificarono gli stessi fenomeni che a destra. Al 6 si incominciò ad osservare un rapido miglioramento sulle parti ammalate, le papule si avvizzirono, la doppia blennorrea si soppresse, ed in otto giorni ogni fenomeno sifilitico scomparve. Gli ascessi dal canto loro ebbero un decorso mite ed in sei giorni dalla loro apertura erano guariti. Al giorno 22 agosto la paziente venne dimessa, credendosi superflua ogni cura ulteriore.

Osservazione VII. — F . . . . . Apollonia, d'anni 21, contadina, da Coppiano, domiciliata in Pavia, alla metà circa del maggio 1864 s'accorgeva di essere stata infetta dal proprio marito, riportandone ulceri e blennorragia. Continuando senza cura alle proprie incombenze, l'ammalata vedeva un notevole incremento nel male, che per eccessivi riguardi sopportava fino al 30 del successivo luglio, nel qual tempo veniva accettata nella Clinica Sifiliatrica di questa città. Al primo esame trovai le parti genitali esterne enormemente infiammate, tumido e dolente specialmente il gran labbro sinistro, nel cui centro s'incominciava a sentire la fluttuazione; alla metà del suo luogo d'attacco interno vedevasi un ulcero del diametro di un centimetro quadrato a base indurata. Arrossata ed abrasa si presentava la mucosa tutta dell'ostio vaginale, irritata e congesta pure la vaginale; e di conserva a tutto questo, uno scolo purulento abbondantissimo irrorava le parti. Una eruzione papulo-squamosa copriva tutta la superficie del corpo, e massime ai lombi; le funzioni degli altri organi si compivano regolarmente.

Fatto precedere un bagno generale e somministrato un purgante, al giorno 2 agosto si pratica l'iniezione della miscela di calomelano nella solita quantità di 20 cen-

tigrammi al braccio sinistro; ivi presentansi coll'ordine già indicato i fenomeni locali, in modo che al giorno 7 successivo la suppurazione era palese. In allora si ripetè l'operazione al braccio destro colle stesse regole e se n'ebbero i medesimi effetti; amendue gli ascessi aprironsi spontaneamente, al braccio sinistro 13 giorni dopo l'iniezione, al destro solamente 9: in entrambi non fu dato rinvenire traccia di mercurio nella marcia densa che ne era escita. La prova che quel metallo era stato portato in circolo, si trovava nel fatto che l'ulcero indurato, rimasto stazionario e per così dire immobile per 10 giorni dalla praticata cura, si fece repentinamente di bell'aspetto, disponendosi con pari celerità alla cicatrice; e questo processo riparatore fu così pronto che la piaga chiudevasi spontaneamente in superficie conservando la cicatrice le di lei dimensioni. Simile risultato lo si poteva vantare al 18 di quel mese, nè ancora era tutto, perocchè nel frattempo l'indurimento alla base dell'ulcero scemava in estensione e resistenza, gli ascessi alle braccia eransi già chiusi, il sinistro in 10, il destro in 8 giorni dalla loro apertura, era interamente scomparsa la forma papulosa alla cute, sussistevano solamente alcune macchiette a squame alla regione lombare. Una accidentale saburra gastrica impedì in allora di prendere provvedimento contro di esse, ma non appena fu dissipata, si sottoponeva la paziente (25 agosto) ai bagni a vapore, che ripetuti per 6 volte a giorni alterni facevanle scomparire, per cui al giorno 8 vegnente settembre veniva dimessa perfettamente guarita dalla Clinica.

Osservazione VIII. — R . . . . . Rosa, da Bosco, Prov. di Alessandria, d'anni 21, possidente, maritata da soli 12 mesi, poco dopo il suo matrimonio s'accorgeva di essere stata infetta ai genitali esterni, colla aggiunta di forti dolori articolari. Indi a 3 mesi le si manifestavano degli esantemi in varie parti del corpo, nè facendo tregua la malattia agli organi genitali, ricorse al medico, il quale scoperse quivi un ulcero, che guariva coi tocchi di pietra, cercando in pari tempo di combattere la malattia cutanea coi dovuti mezzi, fra i quali è da notarsi l'applicazione di un vescicante a suppurazione alla parte interna del braccio destro, sulla cui superficie comparivano varie papule di aspetto sifilitico che conservavansi al momento dell'accettazione.

La mancanza di una cura specifica fece sì che da 4 mesi i dolori prendessero il carattere osteocopo ed apparisse un eczema sifilitico ai dintorni delle aperture esterne nasali, che invase rapidamente il labbro superiore e le guancie, più si manifestava una leggera blennorrea vaginale e qualche piccola escrescenza vegetante alla commessura inferiore della vulva. In tale stato la paziente veniva accettata nella Clinica, ove in mia assenza il dott. Guelmi credette bene di sottoporla ad un corso di frizioni mercuriali, le quali, continuate per qualche giorno, sino al numero di cinque, non apportarono vantaggi di sorta.

Al giorno 25 pratico l'iniezione sottocutanea con 30 centigrammi di calomelano al braccio sinistro. Al giorno dopo vi è leggier turgore e rossore, che dalla parte media esterna dell'arto operato si estende al cubito, sintomi che scompaiono colla semplice applicazione di cataplasma emolliente, riducendosi ad una durezza infiammatoria nelle dimensioni di un mezzo uovo di piccione. Il lavorio flogistico però non cessa al cellulare iniettato, ove si appalesa al 5° giorno un punto di fluttuazione che invade tosto tutto quel sito, d'onde al 1° settembre successivo si fa strada dal luogo della puntura, e la marcia escita ed analizzata non dà nemmeno qui segni di mercurio. Intanto al giorno 30 agosto ripeteva l'iniezione al lato destro, la quale come al solito rimasta quasi inerte per 3 giornate, alla quarta rese dolente ed arrossata la parte, che alla quinta era fluttuante ed alla sesta aprivasi spontaneamente al

sito della puntura. Anche qui le risultanze dell'analisi per rintracciarvi il mercurio furono negative. L'*eczema* alla faccia intanto, le papule sulla regione del vescicante e le incipienti vegetazioni, al 6 settembre erano già svanite, al 9 gli ascessi eransi chiusi, nè la donna ebbe più a soffrire male di sorta, finchè al 24 settembre dopo 15 giorni d'osservazione veniva dimessa dalla Clinica (1).

In seguito alla esposizione di simili fatti, per quanto io voglia mantenermi lontano da qualsiasi precisa conclusione, pure non posso a meno di pensare con compiacenza agli esiti ottenuti.

Una sola volta su otto casi l'esposto metodo di cura riesciva infruttuoso (oss. IV) ed in individuo ove lo specifico ripetutamente dato sotto altre forme falliva del pari ed ove forse esisteva ed esiste qualche recondita affezione che sempre impedì il necessario miglioramento nella salute generale. Negli altri tutti la guarigione fu pronta, stabile e senza accidenti concomitanti e consecutivi alla cura.

Nè come tale io voglio ritenere la costante formazione degli ascessi al sito delle iniezioni, principalmente perchè essi limitaronsi sempre al tessuto cellulare sottocutaneo e guarivano prestissimo colla evacuazione della marcia, e poi anche perchè, avendomi l'esperienza dimostrato che al nascere della suppurazione scompare il preparato mercuriale, si potrà e si dovrà favorire con una puntura la sortita del *pus*, limitando o troncando così ogni possibile estensione della raccolta. Ma questa non la si può evitare, anzi parmi si possa acquistare con essa il criterio della avvenuta trasformazione. Infatti, perchè mai il calomelano che impunemente si spande sulla mucosa oculare e sulle piaghe, che ad altissime dosi attraversa pressochè inosservato le vie digerenti, perchè mai soltanto dopo una quasi inerte permanenza di due o tre giorni nel tessuto cellulare sottocutaneo lo irrita fortemente, lo fa infiammare e marcire?

Non si vede forse in ciò una corrispondenza colle fasi di un di lui cangiamento in un altro composto dotato di proprietà irritante e causa di suppurazione? Se d'altronde il calomelano abbisogna di venire a contatto coi cloruri alcalini del sangue per essere cangiato in cloruro mercurico ed assorbito, e questo connubio lo si vuole graduato e continuo, mi sembra che non potrebbe trovare condizioni più favorevoli di quelle che gli si presentano in tale superficie per eccellenza endosmotica ed esosmotica recentemente costituitagli.

---

(1) In parecchie di queste osservazioni si è istituita anche l'analisi chimica delle orine, ma i risultati ottenuti sono ancora troppo incerti perchè si possano qui valutare.

Si è per questo che, tentatane felicemente la prova, preferii come menstruo al calomelano l'acqua in confronto della glicerina, come quella che assorbita in poche ore, forse in alcuni momenti, lascia incamminare tosto un lavorio inverso dalle pareti cellulari sul contenuto che viene subitamente raccolto e trasportato nel torrente circolatorio.

A tale ultimo pensamento sono anche indotto dalla scomparsa del mercurio non appena dichiarato l'ascesso si possano esaminare i materiali del luogo iniettato; in allora però si deve calcolare anche la efficacia e pronta influenza del *pus* a cangiare il calomelano in sublimato corrosivo (Miahle). Ciò è pienamente confermato dall'osservazione IV, nella quale di 20 centigr. di calomelano racchiusi in una cavità suppurante non esistevano più traccie dopo sole 12 ore. Nè tali cose vanno dimenticate, come quelle che consigliano a permettere che la suppurazione invada la piccola regione iniettata, senza però che la oltrepassi.

Un fatto che deve pure interessare la mente di coloro che si occuperanno dell'argomento, si è che colla celerità della guarigione, una volta che il miglioramento è dichiarato, contrasta la tardanza sua a manifestarsi (da 8 a 15 giorni) in seguito all'iniezione, sebbene abbiasi acquistata la certezza dell'avvenuto assorbimento. Simile circostanza però è comune agli altri metodi di cura mercuriale e forse non da altro dipende se non dalla necessità di un mutamento organico regressivo nei processi morbosi che formano i sintomi della malattia.

Finalmente richiamerò come nessun nuovo fenomeno celtico sia comparso nel decorso di queste cure e come gli ascessi tutti guarissero senza che ne venisse al loro posto e per loro cagione alcuna piaga d'aspetto sifilitico, e conchiuderò colla speranza che una dose molto minore di rimedio possa riescire a debellare con leggerissimo disturbo una malattia che esige il più delle volte lunghe e pazienti cure da parte del medico, docilità somma e non indifferenti incomodi dai pazienti che vi si sottopongono.

Per quanto fosse naturale che i meravigliosi risultati riferiti nella breve nota dovessero invogliare i pratici a sperimentare largamente il metodo, all'appello rivolto dallo Scarenzio ai colleghi, invocando, innanzi di pronunciarsi sull'efficacia sua, le loro indagini ed il loro controllo, le risposte non furono, nei primi anni almeno, soverchiamente numerose.

Le sole conferme della eccellenza del metodo vennero dall'Ambrosoli di Milano (1866), dal Monteforte di Palermo (1867), e dal Previtali di Bergamo (1868).

L'Ambrosoli riportò sette osservazioni nelle quali la cura, applicata secondo le norme fissate dallo Scarenzio, aveva avuto completo successo. In altri nove casi in cui l'Ambrosoli aveva sostituito al calomelano l'ossido nero del Moscati ed il mercurio solubile dell'Hanhemann, i risultati, pur notevoli, furono meno costanti di quelli ottenuti col protocloruro di mercurio.

Il Monteforte, dopo avere sperimentato il metodo, se ne mostrò entusiasta, affermando che esso permetteva una terapia sicura e razionale della sifilide; ed analogo a questo risultò il giudizio del Previtali.

Io credo di non andare errato attribuendo la scarsità delle esperienze di controllo da parte dei pratici al timore degli accidenti locali che susseguivano, come necessaria conseguenza, ad ogni iniezione. Fu in causa di questo timore che alcuni sifilografi, generalmente senza il sussidio di personale esperienza, parlarono del metodo, nei primi anni almeno, con una certa diffidenza, preoccupandosi, come il Profeta ad esempio, della possibilità che talora non si potesse limitare l'ascesso che si determinava là dove veniva praticata l'iniezione.

D'altra parte la fortunata ripresa, per opera di Berkeley Hill e specialmente di Lewin, dei tentativi, per qualche tempo abbandonati, di Hunter e di Hebra sull'impiego del sublimato per via ipodermica, tentativi che in mano a Scarenzio fin dal 1865 non avevano dato buoni risultati (*Giorn. it. mal. ven*, 1868, Vol. I, pag. 104), contribuiva a dare un indirizzo diverso alla terapia antisifilitica.

Per cui giungeva in buon punto a richiamare l'attenzione dei pratici la diffusa memoria di Scarenzio e Amilcare Ricordi " *sul metodo ipodermico nella cura della sifilide* „ pubblicata nel 1868-69.

L'esperienza su vasta scala veniva a confermare gli incoraggianti risultati ottenuti dallo Scarenzio. Su 85 casi curati col calomelano, i due autori ottennero 79 rapide guarigioni delle manifestazioni sifilitiche; solo in 5 individui le manifestazioni recidivarono durante il lungo periodo di tempo in cui i malati vennero tenuti in osservazione; in 3 casi si ebbero guarigioni incomplete; 3 infermi morirono durante il corso della cura per il grave stato di deperimento a cui li aveva portati la infezione, o per affezioni intercorrenti.

La tecnica seguita fu quella primitivamente proposta dallo Scarenzio; in qualche caso si usò, invece della iniezione, la introduzione sotto cute di trocisci di calomelano.

L'ascesso fu una conseguenza quasi inevitabile della iniezione; mancò in soli due casi. Non si manifestò stomatite che in 3 casi ed in grado lieve.

La dose adoperata per ogni singola iniezione variò da cinque a quaranta centigrammi; per l'intera cura da dieci a novanta centigrammi.

Contemporaneamente al calomelano Scarenzio e Ricordi sperimentarono in iniezioni ipodermiche il sublimato, il cianuro, il fosfato, il bijoduro, l'ossido nero, il bisolfato di mercurio. Gli effetti di tali preparati, per quanto buoni, risultarono inferiori a quelli del protocloruro, non solo, ma in qualche caso, come per es. col sublimato, col cianuro, col bijoduro, col bisolfato, si ebbero, nelle località in cui si praticò la iniezione, escare gangrenose.

La conferma dei primi risultati esposti dallo Scarenzio non poteva essere più luminosa. Il lavoro dovuto alla collaborazione dei due insigni sifilografi dimostrava in modo indiscutibile la efficacia dello speciale metodo curativo, efficacia di fronte alla quale passavano in seconda linea gli inconvenienti non gravi ad esso legati.

L'importanza della memoria di Scarenzio e Ricordi veniva riconosciuta dalla *Società Reale delle Scienze mediche e naturali di Bruxelles,* che le decretava, ambito onore, il premio della grande medaglia d'oro. La relazione per il conferimento del premio, redatta dal dott. Oscar Max, era basata su numerose prove di controllo fatte negli ospedali di Bruxelles, dalle quali era risultata la eccellenza del metodo Scarenzio.

La pubblicazione della dotta memoria sull'organo ufficiale della *Società delle scienze mediche di Bruxelles,* e quella successiva in Italia sugli *Annali Universali di medicina* (1871), nella quale si riportavano altri 91 casi curati tutti con ottimo esito, valsero a scuotere i pratici, e a indurli a sperimentare su larga scala l'iniezione di calomelano.

In Italia Manassei, Soresina, Ragazzoni ed Appiani, Mora, Fiorani e Maffioretti, Petreni, Poggi, Pirocchi e Porlezza, Bonadei, Pico, Zambon, Pierantoni, Bergonzini e Ronchi, Valle, Schilling, Tizzoni ed altri portarono un largo contributo di osservazioni cliniche, constatando unanimi il valore grandissimo della iniezione di calomelano; Pagello e Padova ne riconfermarono l'importanza, già

provata da Scarenzio e Ricordi, nella cura della sifilide terziaria; Scarenzio stesso ne dimostrò l'efficacia nella sifilide del sistema nervoso; Flarer, Quaglino, Forlanini, De Magri, Stefanini, Rampoldi la introdussero nella pratica oculistica.

Anche all'estero vi furono, per quanto non numerosi, autori solleciti nel tentare la nuova risorsa terapeutica tali il Cabral, lo Schopf, il Sigmund e, più tardi, il Kölliker.

Ma non ostante i soddisfacentissimi risultati ottenuti da tutti coloro che avevano avuto l'opportunità di sperimentarlo, non si può dire sicuramente che il metodo abbia incontrato generale favore.

Anche in Italia, all'infuori di una ristretta cerchia di pratici, che facevano capo quasi esclusivamente alla scuola di Pavia, si preferirono nella cura della sifilide i mezzi antichi o le iniezioni di sali solubili. Ed all'estero la iniezione di calomelano non trovò che scarsissimi decisi fautori.

La gravità dei fenomeni locali suscitati dal calomelano era sempre lo scoglio che tratteneva i pratici dal ricorrere allo speciale metodo, il quale veniva dalla massima parte degli autori indicato tutt'al più come metodo di eccezione, da usarsi là dove ogni altro mezzo aveva fallito allo scopo.

I trattatisti di sifilografia, tranne qualche lodevole ma rara eccezione, o non gli riconoscevano diritto di cittadinanza nell'arsenale terapeutico, additandolo come un metodo barbaro e pericoloso, o si limitavano a farne un vago cenno, ciò che contribuiva ad accrescere le cattive prevenzioni contro alla iniezione di calomelano.

Ma la perseveranza e la tenacia dell'illustre clinico pavese nel difendere il metodo da lui fondato, perseveranza e tenacia possibili solo in chi sa di difendere una buona causa, dovevano alfine portare i loro buoni frutti.

Nel 1883 un sifilografo finlandese, Giorgio Smirnoff, il cui nome è oggi indissolubilmente legato, nella storia della terapia antisifilitica, a quello di Scarenzio, riprendendo su vasta scala le esperienze colle iniezioni di calomelano, riusciva a togliere quasi completamente l'inconveniente che, come abbiamo visto, aveva ostacolato la generalizzazione del metodo. Guidato dal concetto che, evitando l'ascesso, si giovava in doppio modo al paziente, rendendo più facilmente tollerabili i fenomeni di reazione locale e favorendo l'esattezza dell'assorbimento del farmaco, perveniva, dopo una lunga serie di tentativi, a dimostrare come vi fosse un punto della super-

ficie cutanea, la regione retro-trocanterica, nel quale l'iniezione veniva, meglio che in ogni altro, sopportata. E già nella sua prima pubblicazione del 1883 Smirnoff riferiva di avere potuto ridurre gli ascessi al 35 % delle iniezioni praticate, ascessi in generale senza gravità, perchè rappresentati quasi costantemente da suppurazioni circoscritte ad un punto del tragitto percorso dall'ago nel tessuto. Nelle esperienze successive tale proporzione veniva ancora considerevolmente ridotta, sì che nella memoria pubblicata nel 1886, la quale resta ancora sotto ogni rapporto una delle più complete fra quelle comparse sull'argomento, Smirnoff poteva affermare la superiorità del metodo Scarenzio su quelli fino allora comunemente usati, per la semplicità sua, per la energia dell'azione, per il dosaggio esatto del mercurio introdotto nell'organismo e per la applicabilità in ogni stadio dalla malattia.

Poco appresso, Scarenzio, il quale già da tempo aveva riconosciuta la utilità della riduzione della dose del calomelano da iniettarsi volta per volta, perfezionava la tecnica di Smirnoff portando il rimedio in mezzo al tessuto muscolare, ed un ulteriore perfezionamento vi apportavano Balzer e Neisser sostituendo sostanze oleose agli eccipienti fino ad allora usati.

È da questo momento che inizia la trionfale diffusione della iniezione di calomelano. Eliminato l'inconveniente della formazione dell'ascesso, i pratici si sono accinti più fiduciosi a sperimentarla e ad adottarla. La diffidenza durata per sì lunga serie di anni andò man mano affievolendosi; le discussioni seguite nei più importanti congressi medici (Kopenhagen, Parigi, Praga, Berlino, Roma, Londra, Mosca) od in seno alle società di dermatologia e sifilografia, contribuirono a disarmare gli avversari sistematici del metodo, al quale fu permesso di estendersi in ogni paese e di crearsi, quasi in ogni luogo, seguaci entusiasti. A me basti ricordare tra i francesi Balzer, Galliot, Barthélemy, Feulard, Thibierge, Fournier, Rey, Leredde, e sovra tutti Jullien, il cui nome non può andar disgiunto da quello di Scarenzio e di Smirnoff, poichè è quello dell'apostolo più convinto e del volgarizzatore più efficace del metodo; tra i tedeschi Neisser, Doutrelepont, Kopp e Chotzen, Harttung, Lesser, Leser, Nicolich; tra i russi Stoukowenkow, Petersen e Tarnowsky; tra i polacchi Watraszewski; tra gli svedesi Lundberg e Welander; tra i rumeni Petrini de Galatz; tra gli americani Klotz e Lloveras; tra gli italiani De Amicis, Campana, Majocchi, Pellizzari, Breda, Mibelli, Giovannini, Mazza, Bertarelli, Mannino, Rampoldi, Bozzi, Soffiantini, Franceschini, ecc....

Il metodo delle iniezioni massive nella terapia antisifilitica, pur rimanendo fondamentalmente lo stesso, è venuto subendo in questo ultimo ventennio, per opera di distinti cultori di sifilografia, modificazioni specialmente in riguardo alla qualità del preparato mercuriale da iniettare fra i tessuti. Ma oggi ancora, a quarant'anni dalla scoperta, in un tempo in cui il progresso rapido della terapia travolge in breve e fa dimenticare anche i metodi curativi che hanno goduto di maggior fama, si può affermare che nessun altro dei rimedi proposti è riuscito a sopravanzare in efficacia il calomelano, e che esso tiene incontrastato il primo posto fra i mezzi di difesa contro la sifilide.

Capitolo II.

Preparazione e tecnica dell'iniezione.

Calomelano.

Nella sua prima pubblicazione, Scarenzio afferma, come abbiamo visto, che il calomelano da iniettarsi fra i tessuti deve essere quello preparato *a vapore*. Più tardi Smirnoff ha dato la giustificazione di questa preferenza asserendo che il calomelano ottenuto *per via umida*, non essendo così finamente diviso, presenta l'inconveniente di formare dei grumi che possono ostruire l'ago della siringa. Esaminando infatti al microscopio una sospensione in glicerina di calomelano per precipitazione, Smirnoff ha potuto notare come assieme ad una grande quantità di cristalli infinitamente piccoli si notino degli aggregati di cristalli a forma di sfera, mentre nelle sospensioni di calomelano a vapore si osservano in mezzo al liquido soltanto aghi isolati e fini e giammai agglomerati.

Neisser inoltre ha praticamente verificato che il calomelano preparato per via umida, provoca sovente enormi infiltrazioni locali ed è più doloroso di quello a vapore. Questo fatto è confermato pure da Kopp e da Trost. Secondo Ullmann invece, il quale ha fatto esperienze di controllo con sospensioni in miscela di lanolina e di olio di vaselina, i due preparati si comporterebbero nello stesso modo circa la provocazione degli infiltrati, anzi quello preparato a vapore riuscirebbe forse un po' più doloroso che non quello ottenuto per via umida.

La causa di una diversa reazione suscitata da due sostanze di composizione chimica identica ci sfugge, non bastando il maggiore o minor grado di divisione delle particelle a spiegarla completa-

mente. Certo è però che quasi esclusivamente viene usato nella pratica il calomelano a vapore.

Il calomelano deve essere naturalmente puro ed esente specialmente da sublimato corrosivo. Per purificarlo è stato giustamente consigliato da Balzer di lavarlo all'alcool bollente e di seccarlo alla stufa. Queste manualità oltre ad eliminare impurità chimiche, servono ad assicurare la sterilità del materiale che si adopera per la iniezione.

Dosimetria del calomelano.

Scarenzio fissava, per le sue prime iniezioni, la dose del calomelano a 20 centigrammi. Partendo dal concetto di immagazzinare nell'organismo tutta la quantità di mercurio che allora si giudicava necessaria per vincere, nei casi comuni, le manifestazioni della sifilide, praticava due di tali iniezioni, contemporaneamente o quasi, in due punti distinti.

La dose di venti centigrammi veniva mantenuta in gran parte dei casi riportati da Scarenzio e Ricordi nella memoria del 1868; in taluni casi la dose stessa veniva elevata fino a 40 centigr. per ogni singola iniezione. Soltanto nei bambini e nei ragazzi, ed in un solo caso nell'adulto (oss. 58ª), si ricorse a dosi minori (15-10-7 centigrammi).

Furono Pirocchi e Porlezza quelli che per primi nel 1872 accennarono all'utilità di diminuire la quantità del rimedio iniettato, indottivi dal fatto, già accennato da Scarenzio e Ricordi, che iniettando dosi elevate non tutto il calomelano veniva assorbito, ma una parte usciva inalterata colla marcia quando svuotavasi l'ascesso. Essi iniziarono allora l'uso di iniezioni di 10 centigr., aumentandone il numero, sì da riuscire in un caso grave a praticarne fino a quattordici.

Quantità ancora più esigue di calomelano furono adoperate dal dott. Gotti, il quale ebbe a curare 30 malati di affezioni oculari, con risultati meravigliosi, servendosi di una sospensione di 10 centigr. di calomelano in 40 gr. di glicerina. Di tale miscela veniva iniettata sotto la cute delle spalle o delle braccia la quantità contenuta in una comune siringa di Pravaz, vale a dire milligr. 2,5 per ogni iniezione.

Nello stesso anno 1872 è stata pubblicata una nota di Scarenzio (" Alcuni casi di sifilide trattati colle iniezioni di calomelano a pic-

cole dosi „. — *Gior. ital. mal. ven.*, pag. 346), dimostrante la possibilità di guarire le manifestazioni della sifilide anche con quantità affatto tenui di calomelano.

La quasi costante uscita di un cencio di tessuto cellulare mortificato, contenente porzione del calomelano iniettato, dall'ascesso provocato dalla presenza di questo sale, aveva persuaso lo Scarenzio che la dose da lui teoricamente stabilita per ogni iniezione era esuberante per raggiungere lo scopo. Nella ormai lunga esperienza del metodo aveva avuto campo di notare come molte volte si ottenesse la guarigione di manifestazioni anche gravi in individui che rifiutavansi ad una seconda iniezione, od in altri nei quali, onde avere una reazione locale minore della ordinaria, si era proposto di raggiungere la dose totale con iniezioni successive di 10 ed anche di 5 centigr. di calomelano, senza riuscire peraltro a praticarne che un numero inferiore a quello stabilito.

Fu in considerazione di questi fatti che Scarenzio volle studiare fino a qual punto fosse possibile, con lusinga di felice risultato, diminuire, in confronto di quella comunemente usata, la dose del calomelano. Cominciò pertanto le sue esperienze colla iniezione di qualche milligramma, col progetto di aumentare gradatamente la quantità del sale mercuriale fino ad ottenere efficaci risultati terapeutici, o la insorgenza degli effetti fisiologici del rimedio.

Riferisce però lo Scarenzio di essere stato in questo prevenuto dall'illustre psichiatra Cesare Lombroso, il quale gli comunicava l'esito favorevole ottenuto in tre casi di sifilide costituzionale con poche (da 2 a 7 alla distanza di 4 a 6 giorni l'una dall'altra) iniezioni di un solo centigramma di calomelano.

Alle osservazioni di Lombroso, Scarenzio univa altre otto proprie, in cui la guarigione di manifestazioni sifilitiche erasi ottenuta con pochissime iniezioni (1 a 2) di dosi minime del preparato mercuriale (centigr. 1 a 2).

Questi risultati persuasero lo Scarenzio della poca opportunità di iniettare in una sol volta quantità ragguardevoli di calomelano; da quel tempo infatti egli ridusse quasi costantemente la dose a 10 centigr. per ciascuna iniezione.

Anche lo Schopf, che nel 1872 ha sperimentato il metodo Scarenzio nella clinica di Zeiss, usando dapprima 20 centigr. di sale per ciascuna iniezione, ha potuto ottenere la scomparsa rapida, più che con ogni altro mezzo, delle manifestazioni cutanee della sifilide, anche riducendo la dose ad un terzo di grano (circa 17 mmgr.).

Non diversamente ha praticato Sigmund, il quale ha consigliato di attenersi alle piccole dosi (centigr. 10 a 15 una volta la settimana, o centigr. 5 a 6 due o tre volte la settimana), colle quali si rende tollerabile il dolore, e si può spesso evitare la formazione degli ascessi, ed assicurare, col trattamento continuato, un miglior risultato curativo.

E così ha fatto Kölliker, il quale ha ridotto man mano la quantità iniziale di centigrammi 20 a centigrammi 5 per gli adulti ed a centigrammi 2,5 a 3 per i ragazzi.

Arigo e Formenti, che usarono la iniezione di calomelano nella cura della pneumonite, si sono di regola attenuti a dosi di 5 centigr.

Così hanno fatto talvolta il Valle ed il Tizzoni, il quale nella maggior parte dei casi si servì, con buonissimo esito, di iniezioni bilaterali di 5 a 7 centigr. l'una. Stefanini guarì forme gravi con iniezioni di 3 centigrammi.

Bergonzini e Ronchi al contrario affermano di non aver ottenuto alcun risultato coll'uso di dosi molto tenui (2 centigr.).

Queste modificazioni apportate dai varî autori nel dosaggio del calomelano, allo scopo di attenuare i fatti locali conseguenti alle iniezioni, non furono accolte benevolmente dallo Smirnoff, il quale riteneva che si venisse in questo modo a far perdere al metodo le caratteristiche che lo rendevano agli altri superiore, la semplicità cioè e la comodità. Egli, pensando che ogni manifestazione violenta del virus sifilitico richiede un impiego ugualmente energico del suo contravveleno, tornava al concetto primitivo dello Scarenzio di immagazzinare in una o due volte nell'organismo una quantità di mercurio sufficiente per tutta la cura. Ma poichè praticando le iniezioni ad alta dose, col metodo fino ad allora seguito, si determinava costantemente in 5 ad 8 giorni un ascesso, col pus del quale veniva portata all'esterno una certa quantità del calomelano iniettato, si propose di ricercare se non fosse possibile trovar modo di evitare, anche con forti dosi, l'ascesso. L'esperienza gli dimostrò, come vedremo, che certe regioni del corpo possono tollerare dosi elevate del rimedio, senza che si renda necessaria la formazione di una raccolta purulenta, e, tanto meno, la sua apertura all'esterno, in modo pertanto che tutto il rimedio iniettato possa essere assorbito. Riprese quindi lo Smirnoff, dopo prove graduali con quantità continuamente crescenti (partendo da 4 a 5 centigrammi), ad iniettare 20 centig. per volta, divisi in due iniezioni, fatte in punti simmetrici, nelle greioni glutee. Negli individui deboli e nelle donne la quan-

tità del protocloruro veniva ridotta a 7-10 centigr.; nei bambini fino a due anni a 2-4 centigr., dai 2 ai 9 anni a 6-7 centigr.

Questa pratica dello Smirnoff non incontrò molti fautori. Fra i pochi che seguirono, sotto questo punto di vista, le idee di Smirnoff, va citato il Lundberg. Ma in generale il timore di provocare, colla iniezione di una massa di 20 centigrammi di calomelano, fatti di intossicazione mercuriale acuta, contribuì a far sì che pochissimi diventassero sostenitori del modo di procedere del sifilografo finlandese.

Kopp e Chotzen ne usarono tuttavia in molti casi, riducendo invece in altri la quantità del protocloruro a centigr. 2,5 a 6 per iniezione. Così pure Neisser, il quale consigliò di praticare o iniezioni doppie di 4 a 6 centigr. a 15 giorni di intervallo le une dalle altre, o iniezioni semplici alla stessa dose con una settimana di intervallo.

Watraszewski, dopo alcuni tentativi colla dose proposta da Smirnoff, diede la preferenza alle iniezioni uniche di 10 centigr. e più tardi a quelle di 5 centigr. a distanza di 7 a 15 giorni l'una dall'altra.

Balzer si attenne, per le prime iniezioni, a piccole dosi (centigr. 2,5 per la prima, 5 per la seconda, ad 8 giorni di distanza l'una dalle altre); più tardi aumentò la dose a 10 centigr., prolungando l'intervallo tra una iniezione e l'altra a 15-20 giorni.

A questa dose, con intervallo più o meno lungo, si attennero di regola Galliot, Jullien e quasi tutti gli sperimentatori che seguirono. Cosicchè nel 1889 nessun autore ebbe più a parlare di dosi superiori ai 10 centigr.; molti anzi, come Leloir, Tavernier e Watraszewski limitarono a 4 o 5 centigr. la quantità di protocloruro che doveva servire per ogni singola iniezione, pratica che fu poi largamente seguita, specialmente dagli autori francesi.

Esperienze comparative sulla tollerabilità delle varie dosi di calomelano sono state fatte, su un numero notevole di casi, da Keller, il quale ha dimostrato che la dose massima, nella donna almeno, è di 10 centigrammi; la dose di 15 centigr. deve ritenersi come tossica e pericolosa per la vita dell'inferma; le dosi di 10 centigr., ben tollerate da organismi sani, non lo sono sempre in organismi deboli, specialmente se ripetute; in questi occorre limitarsi a dòsi di 5 o di 3 centigrammi.

Non regge pertanto l'asserzione di un illustre sifilografo, il quale in questi ultimi anni si è attribuito il merito di avere, con la riduzione

della dose del calomelano, data la spinta alla generalizzazione del metodo Scarenzio, per quanto sia indiscutibile che alla diffusione del metodo stesso abbia contribuito, e non poco, l'autorevole appoggio di un nome eminente come quello di Fournier.

Le dosi che oggi vengono comunemente usate oscillano, per l'adulto, tra 5 e 10 centigr.; solo pochi pratici si attengono, come il Blondel ad esempio, a dosi meno elevate (centigr. 2,5).

Jullien ha proposto che la quantità di calomelano da iniettare sia in relazione col peso del corpo dell'individuo: 5 centigr. bastano per agire efficacemente su soggetti il cui peso non oltrepassa i 50 kgr., 10 sono benissimo tollerati da individui di 80 kgr. di peso; tra questi due estremi la dose deve essere graduata in modo da iniettare 6 centigrammi per 60 chilogr., 7 per 70, oltre a 7 fino a 10 centigr., a seconda delle condizioni di resistenza individuale, tra 70 ed 80 chilogr.

Alla opportunità di mettere in rapporto la dose del rimedio col peso e colla costituzione del paziente aveva del resto già accennato anche Winternitz.

Tale proposta è certamente razionale e merita di essere tenuta in considerazione, tanto più che è suscettibile di facile applicazione pratica; per quanto si debba però riconoscere che la tolleranza per il mercurio è varia da individuo ad individuo e non sempre proporzionale al peso, e che nei casi speciali vi possono essere condizioni che ci impongono riguardi anche in relazione alla dose di preparato da immettere fra i tessuti. Di tali condizioni terremo altrove parola trattando delle controindicazioni all'uso del calomelano.

Secondo alcuni autori (Portalier, ad es.), la quantità di calomelano da usarsi per le donne, deve essere di qualche poco inferiore a quella che abitualmente serve per l'uomo. L'esperienza fatta nella Clinica di Pavia non mi dà modo di confermare questa asserzione; ho sempre potuto osservare che la donna, *coeteris paribus*, tollera ugualmente bene che l'uomo le comuni dosi di mercurio; se in essa è più facile, per quanto rarissima, l'insorgenza di ascessi, ciò dipende da condizioni speciali della località in cui praticasi la iniezione, e per nulla affatto dalla dose del rimedio.

Nei bambini la quantità del calomelano va ridotta notevolmente. Nei neonati e nei bambini inferiori ai tre anni è buona pratica non sorpassare i 2 centigr.; da 3 ad 8 anni bastano 2,5-3 centigr.; nei ragazzi da 8 a 15 anni 3-4 centigr. per ogni iniezione.

Un dosaggio assolutamente rigoroso del calomelano, ed in generale di tutti i preparati insolubili di mercurio, non è possibile. Qualunque sia il liquido nel quale il preparato è sospeso, esso tende con minore o maggiore celerità a precipitare, per cui la sospensione colla quale vien riempita la siringa non ha, come ha dimostrato specialmente Ullmann, e come vedremo in seguito, un titolo costante; non solo, ma, per questo stesso fatto, una parte del sale mercuriale resta aderente alle pareti od allo stantuffo o raccolto sul fondo della siringa. Secondo Welander la quantità di calomelano che si perde durante l'atto dell'iniezione e non riesce a penetrare nei tessuti è di un quinto della massa totale; secondo Sibilat di un decimo; secondo Piccardi la perdita sarebbe di molto maggiore, e con una comune siringa di Pravaz ripiena di sospensione di calomelano in olio di vaselina al 10 %, non si riuscirebbe ad iniettare sotto cute che poco più di 5 centigr. del preparato mercuriale. Per cui molti consigliano, come Neisser, ad es., di riparare a questo inconveniente aumentando dell'uno al due o più per cento il titolo della sospensione.

Sostanze liquide per la sospensione del calomelano.

Come primo veicolo per la sospensione del calomelano fu usata da Scarenzio la glicerina, sostituita, più tardi, colla mucilaggine di gomma arabica. Il concetto che guidava lo Scarenzio a scegliere un menstruo denso era quello di evitare una soverchia celerità nella trasformazione del rimedio, una volta che fosse stata assorbita rapidamente la parte liquida.

Nelle numerose esperienze di Scarenzio e Ricordi ed in quelle di gran parte degli autori, che usarono da principio il metodo, servì come eccipiente la mucilaggine di gomma; alcuni pratici però, come Gotti, Tizzoni, Kölliker, Sigmund, tornarono all'uso della glicerina, ed anche Smirnoff ha dato a quest'ultima la preferenza, pel fatto che essa si altera molto meno facilmente della mucilaggine di gomma.

Neisser ha abbandonato l'uso della mucilaggine di gomma, quantunque riconoscesse che la sospensione riusciva con essa più uniforme, temendo che l'aggiunta di gomma aumentasse la intensità dei fenomeni infiammatori, e si è servito invece a preferenza di una soluzione di cloruro di sodio al 10 %, addizionata del 5 % soltanto

di acqua gommosa. L'aggiunta del cloruro di sodio era fatta allo scopo di suddividere più finamente il calomelano, e di mantenere libero da microrganismi il liquido, per il fatto che una piccola quantità di mercurio veniva a sciogliersi sotto forma di sublimato.

Kopp e Chotzen hanno seguìto su questo punto le idee di Neisser, servendosi dapprima di soluzioni di cloruro sodico con aggiunte di minime quantità di mucilaggine, ed usando in seguito una semplice soluzione al 2,50 % di cloruro sodico.

La miscela di Neisser e quella di Kopp e Chotzen furono pure usate da Reinhard, Kühn, Krecke, Bender ed altri.

La sospensione del calomelano in soluzione di cloruro di sodio non era però cosa nuova; essa era già stata usata fin dal 1870 dal dottor Mora.

Il Mora, nell'inizio delle sue numerose esperienze, aveva preferito alla mucilaggine di gomma, allora in uso, ed alla glicerina, l'olio di mandorle dolci. Ma, preoccupato della costanza degli ascessi, aveva dubitato che la causa di essi fosse da attribuire più al liquido iniettato che al calomelano di per sè stesso. Lo confermarono in questa idea alcune sue esperienze sul coniglio, nel quale osservò che le iniezioni di semplice olio di mandorle erano seguìte da ascessi. Abbandonando pertanto anche questo menstruo si servì di semplice acqua distillata, e più tardi di soluzioni attenuate di cloruro sodico, poichè gli era sembrato che, sospeso in acqua distillata, il calomelano tardasse talvolta a subire la trasformazione in sale solubile; coll'aggiunta di cloruro sodico sperava anche di rendere meno rapido l'assorbimento della parte liquida dell'iniezione.

Il Mora afferma di non aver avuto che a lodarsi della sostituzione fatta, essendo riuscito ad evitare, anche con dosi forti (20 centigrammi), come più innanzi vedremo, quasi costantemente la formazione dell'ascesso.

Ma una modificazione, che doveva contribuire notevolmente alla diffusione delle iniezioni di preparati mercuriali insolubili, fu quella apportata da Balzer, il quale, dietro consiglio del farmacista Barenne, sostituì agli eccipienti fino ad allora usati un idrocarburo perfettamente neutro, l'olio di vaselina. I vantaggi di tale sostanza sono:

1° Il potere di conservarsi puro per un tempo indefinito non prestandosi alla vegetazione di microrganismi;

2° La densità tale da permettere al calomelano di restare sospeso per tutto il tempo che occorre a praticare l'iniezione;

3° La mancanza di azione irritativa sui tessuti. Quest'ultima proprietà fu riconosciuta con esperienze sugli animali e sull'uomo da Balzer, da Meunier, da Neisser, da Ullmann e da Piccardi.

Il nuovo eccipiente proposto da Balzer entrò rapidamente nella pratica, ed al giorno d'oggi costituisce il veicolo più comunemente usato per le iniezioni di sali insolubili di mercurio. Ciò non pertanto alcuni autori, come il Feulard, il Portalier, il Barthélemy, il Nicolich, il Gemy, il Lloveras, il Keller, ecc., hanno continuato a preferire come mezzo di sospensione gli oli vegetali (olio di ulive, olio di mandorle), coi quali però richiedonsi cure maggiori per assicurare l'asepsi del materiale da iniettarsi.

L'olio d'ulive è stato proposto dal Neisser, che già nel 1886 lo sostituì alla soluzione di cloruro sodico. Il suo esempio fu seguíto da Reinhard, da Bender, da Kühn, da Gyselink, da Leser e Vogeler, e specialmente da Harttung, il quale attribuisce la utilità della sostituzione dell'olio alla soluzione di cloruro sodico al fatto che il rapido riassorbimento dell'acqua della soluzione sodica fa sì che il deposito di calomelano agisca come corpo straniero. Con numerose esperienze sul cane e sul coniglio, Harttung provò inoltre che la distribuzione del calomelano nel tessuto è più irregolare e produce distruzioni più considerevoli quando il veicolo usato è l'acqua tiepida.

Lang, allo scopo di rendere più omogenea la sospensione, ha unito all'olio d'ulive della lanolina in parti pressochè uguali (calomelano 3,7, olio d'ulive 3,6, lanolina 2,7). — Questa miscela, secondo Trost, sarebbe preferibile a quella semplicemente oleosa proposta da Neisser, perchè meno dolorosa. Essa è stata usata anche dal Winternitz.

Altri autori sono rimasti invece fedeli alla prima sostanza proposta da Scarenzio, la mucilaggine di gomma; così Watraszewski, Fedotow, Rey e Jullien (di Algeri), e Mibelli; altri ancora, come Blondel e Morel Lavallée, alla glicerina, la quale ha però l'inconveniente di essere un po' irritante.

Alcuni invece ricorrono all'acqua distillata. Petrini di Galatz, in una comunicazione al Congresso dermatologico di Parigi (1900), ha insistito sui vantaggi che l'acqua distillata offre sugli altri mezzi di sospensione del calomelano. Secondo Petrini, esaminando al microscopio una goccia d'olio di vaselina tenente in sospensione del calomelano, si vede che questo trovasi disposto in piccoli ammassi od in granuli liberi; esaminando invece una goccia d'acqua in cui sia

sospeso lo stesso calomelano si osservano ammassi assai più piccoli che nella sospensione oleosa. Nell'acqua però il calomelano ha tendenza a precipitare rapidamente, per cui occorre, secondo Petrini, seguire speciali norme nel praticare l'iniezione. È necessario cioè infiggere prima l'ago separato dalla siringa, indi agitare fortemente il liquido già preparato, aspirarlo nella siringa, innestare questa rapidamente sull'ago, ed iniettare nel tessuto. Il vantaggio della sostituzione dell'acqua al calomelano risiederebbe specialmente nel fatto che le iniezioni così praticate non generano, nella maggior parte dei casi, nè tumefazioni, nè dolori. — Inoltre la sospensione acquosa permette l'uso di aghi più fini che non la oleosa, per cui si verrebbe, anche da questo lato, a diminuire il dolore per il paziente.

Io ho già avvertito come la sospensione nell'acqua distillata semplice sia stata proposta già nel 1870 dal Mora; aggiungerò come essa sia stata pure usata da Formenti nel 1874 e da Tacke nel 1889. Ma, non ostante i brillanti successi del Mora, del Formenti, del Tacke e del Petrini, non credo che tale eccipiente sia da consigliare. In alcune esperienze praticate in Clinica ho potuto osservare che il calomelano precipita così prontamente nell'acqua, da non dar tempo, per quanto rapidamente si faccia, di praticare la iniezione senza che esso siasi per la maggior parte raccolto all'una od all'altra estremità della siringa. Non solo, ma la stessa facilità di precipitazione fa sì che si verifichino differenze notevoli tra il contenuto in calomelano di varie siringhe aspirate dallo stesso recipiente a seconda della maggiore o minore profondità a cui, nello strato liquido, viene a trovarsi l'estremità della siringa durante l'atto della aspirazione. La precipitazione è notevolmente rapida anche per le sospensioni in olio di vaselina, avendo Ullmann potuto dimostrare, con una serie di pazienti ricerche, che gli strati superficiali di una tale sospensione perdono, nello spazio di 5 minuti, senza che agli occhi risalti nessuna notevole alterazione nella intensità di colorito del liquido, il 90 % del loro contenuto in sale mercuriale. Ora evidentemente l'inconveniente sarà tanto maggiore usando eccipienti come l'acqua distillata, che permettono una più rapida precipitazione che non le sostanze oleose. Alla poca sicurezza della quantità di rimedio che si inietta è da aggiungere il pericolo di vedere troppo sovente, colla sospensione in acqua distillata, ostruito l'ago, cosa che non ho mai verificato servendomi di miscele all'olio di vaselina convenientemente preparate, sebbene faccia uso di aghi di calibro notevolmente ristretto.

Inoltre ne' miei casi non sono mai stato così fortunato da osservare una reazione dolorosa costantemente inferiore a quella che provocano le comuni iniezioni in olio di vaselina, e se talvolta i fenomeni reattivi sono stati un po' più miti del solito, credo di non andar errato ponendo il fatto in rapporto colla scarsa quantità di sale mercuriale che penetra nei tessuti.

Per cui, pur comprendendo come la sostituzione dell'acqua distillata potesse essere utile nei primi tempi in cui si sperimentava il metodo Scarenzio, poichè si veniva, senza saperlo, ad adoperare una sostanza semplice e che, per il modo stesso col quale era ottenuta, presentava maggiori probabilità di asetticità, o, per dir meglio, minori probabilità di inquinamento, non posso persuadermi, a meno che ulteriori esperienze non rettifichino i risultati finora ottenuti, della necessità di ricorrervi oggi, in cui abbiamo comodi mezzi per assicurare la sterilizzazione delle sostanze da iniettare. Nè può valere a favore dell'uso dell'acqua distillata il pericolo attribuito alle sostanze grasse di essere causa di embolie, poichè, come vedremo a suo tempo, queste non dipendono tanto dal veicolo quanto dai granuli del sale mercuriale, e sono d'altra parte facilmente evitabili con piccoli espedienti di tecnica.

Queste idee mie sono del resto divise anche da Lévy-Bing, che in una discussione seguita lo scorso anno alla Società dermatologica francese, dove Barthélemy aveva richiamata l'attenzione sulla modificazione proposta da Petrini, ha affermato di non potere consigliare l'uso di una preparazione, colla quale era impossibile di conoscere esattamente la quantità di mercurio iniettata, e che non aveva dimostrato, quanto alla produzione di sintomi locali, alcuna superiorità sulle preparazioni a base di sostanze oleose.

Nella Clinica di Pavia si dà tuttora la preferenza all'olio di vaselina.

L'olio di vaselina [conosciuto anche sotto i nomi di olio minerale pesante, paraffina liquida (farmacopea germanica), vaselina liquida, oleo-naftina, neutralina, caucasina, olio russo, petrovaselina] deve essere esente da petroli leggeri. Deve essere inoltre, per servire ad iniezioni ipodermiche, incoloro, non fluorescente, inodoro, insipido e perfettamente neutro, di una densità compresa fra 875 ed 890. Scaldato a 50° non deve emanare alcun odore di petrolio; non deve distillare alcun prodotto prima di 360°; non deve intorbidarsi nè congelarsi a — 15°. Trattato a caldo con alcool, non deve comunicare reazione acida all'alcool.

L'olio di vaselina può essere adoperato puro, ovvero addizionato di una piccola quantità (2 a 3 $^{0}/_{0}$) di vaselina purissima, allo scopo di aumentarne la densità e renderne più omogenea la sospensione.

Le formule usate nella Clinica di Pavia sono le seguenti:

Pr. Calomelano a vapore gr. *uno*
Olio di vaselina cmc. *dieci.*

Pr. Calomelano a vapore gr. *uno*
Olio di vaselina cmc. *venti.*

Un centimetro cubo della prima miscela contiene 10 centigrammi, un centimetro cubo della seconda 5 centigrammi di calomelano.

Siringa.

Lo strumento usato fin da principio per la iniezione di calomelano era la comune siringa di Pravaz, già adottata da Hunter e da Hebra nei loro primi tentativi. Era da preferirsi, secondo Scarenzio, che essa fosse montata in legno, in osso od in gomma indurita per evitare che il mercurio avesse ad intaccarla.

Più tardi (1869) Scarenzio stesso, pensando che la siringa di Pravaz, più o meno modificata, è soggetta a frequenti avarie, propose un apparecchio semplicissimo, composto di una cannula di acciaio come quella di Pravaz e di un pezzo di tubo di gomma vulcanizzata chiuso ad una estremità, ed unito, all'altra, con legatura alla cannula. Il pezzo di tubo doveva avere la capacità di un centimetro cubo all'incirca. La sospensione di calomelano poteva essere aspirata a cannula già montata, oppure versata entro al piccolo tubo, che veniva in seguito fissato con legatura all'estremità della cannula, ovvero preparata entro il tubo stesso, versandovi prima la necessaria dose di calomelano ed in seguito la mucilaggine di gomma.

Ma tale apparecchio un po' primitivo veniva ben presto abbandonato per ritornare alla siringa di Pravaz. Nè miglior fortuna ottenevano speciali siringhe ideate allo scopo di iniettare preparati insolubili di mercurio, quali, ad es., quella di Felizet, di E. Fournier, di Straus Collin, di Debove, di Roux, di Feulard, di Mathieu. Si-

ringhe speciali, come quelle di Le Pileur o di Barthélemy sono soltanto necessarie quando si vogliano praticare iniezioni di olio cinereo, per le quali occorre, data la grande quantità di mercurio che il liquido contiene, un dosaggio rigoroso.

Per le iniezioni di calomelano le siringhe preferibili sono quelle completamente di vetro, delle quali è possibile una sterilizzazione accurata. Si possono però usare anche siringhe comuni a stantuffo di durite o di amianto o di avorio, le quali possono essere sterilizzate colla ebollizione, od anche a stantuffo di cuoio, quando ci si accontenti di una disinfezione chimica. Non sono in generale consigliabili le siringhe montate in caucciù per l'azione dissolvente che su di questo hanno gli olii vegetali.

Aghi.

Per molto tempo si sono usati punteruoli di calibro notevolmente grosso, per timore che potessero essere facilmente otturati dal calomelano. Tale evenienza sarebbe soltanto possibile quando si adoperasse un sale mercuriale non finamente porfirizzato; ma quando la preparazione sia fatta con accuratezza, possono servire aghi discretamente sottili, quali quelli dei numeri 12 a 14 della scala comune.

Fino a che le iniezioni furono esclusivamente praticate nel tessuto sottocutaneo non si resero necessari aghi lunghi più del normale. Ma quando invalse la pratica delle iniezioni intramuscolari si ricorse da molti a cannule più lunghe. Così Feulard, Jullien, Portalier ritennero indispensabile l'uso di aghi di 6 centimetri di lunghezza, aghi che tuttora vengono adoperati da coloro che praticano le iniezioni nella parte mediana delle natiche.

Ancora recentissimamente il Lévy-Bing afferma che la lunghezza dell'ago deve essere almeno di 5 centimetri, e per i soggetti grassi di 7 centimetri.

Ma la penetrazione in mezzo al tessuto muscolare può ottenersi anche con aghi più corti. Nella Clinica di Pavia si usano abitualmente comuni aghi dei numeri 12-14, aventi rispettivamente la lunghezza di 3,5 e 4 centimetri. Aghi più lunghi sono facilmente flessibili, onde occorre aumentare colla lunghezza anche il calibro.

Alcuni consigliano aghi di platino iridato per la facilità della sterilizzazione e per impedire che vengano attaccati dal mercurio;

servono però ottimamente gli aghi di acciaio, i quali non vengono menomamente intaccati dal calomelano, e si prestano benissimo per la disinfezione, pur non potendo essere riscaldati direttamente alla fiamma.

Sito e profondità dell'iniezione.

Come punto nel quale praticare l'iniezione, Scarenzio aveva scelto, ne' suoi primi tentativi, la regione media interna della gamba, che però ben presto abbandonava, per non obbligare i pazienti a continuo decubito, dando la preferenza alla parte media od inferiore esterna del braccio. Fu in questa regione che vennero quasi esclusivamente praticate, dagli autori che del metodo si interessarono, le iniezioni di calomelano fino al momento in cui Smirnoff propose di scegliere la regione retrotrocanterica, come quella che meglio si prestava ad evitare la formazione dell'ascesso.

Ho detto *quasi* esclusivamente, poichè, sebben di rado, anche altre località vennero talora tentate. Come ad es.: la regione laterale del tronco (Scarenzio, Ricordi, Sigmund); la regione interscapolare e lombare; la regione dorsale e le parti laterali ed inferiori delle pareti addominali (Kölliker); la regione del malleolo (Scarenzio); la regione temporale e la fossetta occipitale, proposte, come vedremo, da Quaglino per le iniezioni nei malati di affezioni oculari.

La regione indicata da Smirnoff nel 1883 come la più favorevole per praticarvi la iniezione è, come ho accennato, la retrotrocanterica.

Smirnoff è giunto alla conoscenza di tale regione dopo una serie numerosa di tentativi.

Le prime iniezioni furono da lui praticate con dosi modiche di calomelano (5-6 centigr. circa) sotto la cute del tronco e delle estremità. Sopra 59 di tali iniezioni osservò 40 ascessi di focolaio apertisi spontaneamente o incisi. Durante questi esperimenti ebbe campo di notare che alcune iniezioni praticate nelle parti laterali della natica avevano provocato solamente una infiltrazione insignificante e di breve durata. Moltiplicando i tentativi Smirnoff riuscì a determinare nella regione delle natiche un punto che meglio di ogni altro si prestava per l'iniezione. Ecco come egli stesso descrive la scelta di tale punto:

Si scoprono le natiche di una persona non provvista di soverchio pannicolo adiposo e lasciata in posizione eretta. Si vede allora su ciascuna natica, dietro il gran trocantere, una larga depressione, che scende verticalmente. In questo punto il tessuto cellulare sottocutaneo è così abbondante e così lasso, che la pelle scorre facilmente sulla aponeurosi e si lascia sollevare in piega. Questo punto è il solo di tutto il corpo, dove una quantità di 10 centigr. di calomelano possa essere iniettata senza provocare ascesso; se qualcuno se ne forma non si apre quasi mai all'esterno, ma si riassorbe.

In qualunque altro punto situato più indietro o più in basso sulle natiche, il tessuto cellulare disteso per il grasso si presta meno per la iniezione, e la cute vi è più aderente alla aponeurosi.

Praticando l'iniezione in questi punti riesce difficile fare in modo che il focolaio resti ad una distanza sufficiente dal canale di iniezione; inoltre la massa iniettata stacca violentemente la pelle dalla aponeurosi, producendo, nella maggior parte dei casi, fenomeni infiammatori. Infine, stando il malato seduto o coricato il deposito di calomelano viene esposto ad una pressione diretta, che agisce pure provocando fatti di infiammazione. L'iniezione deve adunque essere fatta nella regione laterale in modo che il focolaio sia a circa 3 centimetri dietro il margine posteriore del trocantere, per non essere compresso contro l'osso quando il paziente sta coricato sul dorso. Inoltre il punto deve essere scelto in modo che un'altra iniezione possa essere praticata nella stessa natica a circa 3 centimetri dalla prima, senza che si corra il pericolo di risvegliare fatti infiammatori nel primo focolaio. L'iniezione deve essere fatta su una linea verticale parallela all'asse del femore, e la punta dell'ago deve essere diretta orizzontalmente.

Riassumendo, le ragioni per le quali Smirnoff crede che le parti situate dietro il grande trocantere siano le sole che convengano per le iniezioni di alte dosi di calomelano sono le seguenti:

1° La massa iniettata può ripartirsi colla più grande facilità nel tessuto cellulare lasso senza determinare tensione della pelle.

2° Il focolaio è circondato da ogni lato da muscoli e da pelle, e cioè da tessuti molli ed elastici; la reazione inevitabile può adunque aver luogo senza che la tensione sia troppo forte; in questo modo il dolore vien ridotto a minima cosa.

3° Il focolaio non è esposto a pressione sia che il malato resti seduto o coricato sul dorso o di lato, perchè nei due primi

casi il focolaio non è che spostato e non compresso, e nel terzo caso è protetto dal trocantere che sopporta il peso del corpo.

4° La cute essendo in questo punto molto spessa e resistente, il focolaio può provocare un'infiammazione considerevole anche con produzione di pus, senza che questo possa aprirsi un varco verso l'esterno. Non è mai necessario di aprire un simile ascesso anche quando la pelle è assottigliata, rossa e vi è marcata fluttuazione, perchè l'ascesso stesso finisce sempre col riassorbirsi.

Le cose non si presentano così favorevolmente nelle persone a pannicolo adiposo abbondante. In queste il tessuto cellulare, che ricopre le parti laterali delle natiche, rassomiglia a quello delle parti posteriori ed inferiori, poichè, essendo riempita di grasso, la cute può meno facilmente essere sollevata dall'aponeurosi. La massa iniettata, dovendo allora distendere un tessuto più resistente, agisce in modo più irritante che nelle persone a tessuto cellulare più lasso.

La pratica così felicemente riuscita dello Smirnoff ha, come abbiamo già detto, contribuito enormemente alla diffusione del metodo Scarenzio. Le statistiche numerose e fortunate del sifilografo finlandese, nelle quali la temuta complicazione dell'ascesso era ridotta ad un *minimum*, riuscirono a vincere le sistematiche opposizioni ed i preconcetti di cui il metodo era circondato, ed a farlo entrare trionfalmente nella pratica.

È doveroso però il ricordare che già ad altri sperimentatori era riuscito, riducendo le dosi del farmaco o modificando in qualche modo la tecnica, di evitare la formazione di ascessi nel luogo delle iniezioni. Così avvenne a Mora, a Tizzoni, a Sigmund, a Schilling, a Majocchi e ad altri. Ma tali risultati rimasero come fatti isolati, ed in verità l'ascesso era, al tempo in cui Smirnoff pubblicava il suo lavoro, ritenuto ancora come una conseguenza indispensabile delle iniezioni.

Alcuni autori, come ad es. il Pippingsköld, il quale ha pubblicato un lavoro di intonazione polemica contro lo Smirnoff, hanno voluto rilevare che l'idea della iniezione nella regione delle natiche era stata avanzata già da tempo da altri sperimentatori. Sta il fatto che Gluber fin dal 1868 ha consigliato per le iniezioni di sublimato tale regione, non solo per l'abbondanza di grasso, ma anche perchè meno ricca di nervi e di temperatura meno elevata del resto del corpo, per cui meno si presta alla irritazione ed al dolore, e che Staub, dopo numerosi tentativi, ha ritenuto la medesima regione

come il *luogo di elezione* per le iniezioni di sublimato. Scarenzio stesso aveva praticata talvolta l'iniezione nelle natiche (vedi Osservazione 39ª della memoria di Scarenzio e Ricordi), provocando una mediocre reazione locale; e Cullingworth (1874) aveva seguito, per le iniezioni di sublimato, i precetti di Staub.

Ma, a parte la considerazione che Smirnoff ignorava i tentativi fatti da altri autori, non scema in alcun modo il merito suo per aver egli saputo adattare al calomelano quanto era stato proposto per altre iniezioni, e definire con assoluta precisione il punto limitato, nel quale peculiari condizioni, non esistenti nelle parti limitrofe delle natiche, permettevano la produzione di fatti irritativi meno intensi. Ed è soltanto seguendo i precetti di Smirnoff che Jullien, Balzer, Neisser, Kopp e Chotzen, Watraszewski, Nicolich, ebbero modo di accelerare la diffusione del metodo.

A questo fatto doveva pure notevolmente contribuire un ulteriore perfezionamento portato da Scarenzio alla tecnica della iniezione.

La modificazione proposta da Smirnoff non aveva dato, in mano a Scarenzio, per quanto riguardava la mancanza dell'ascesso, gli stessi brillanti risultati riferiti dal sifilografo finlandese.

Infatti, nel " Resoconto sommario della Clinica Dermosifilopatica di Pavia per gli anni 1882-83 ", pubblicato nel 1884, egli afferma che: " *dalle esperienze fatte in proposito abbiamo osservato che, almeno fra noi, l'ascesso non si evita, ma esso decorre con sintomi lievissimi e di sovente senza estrinsecarsi* " (1).

Ma perseverando nei tentativi riuscì anche a Scarenzio di evitare la formazione dell'ascesso; questo però avveniva, come Scarenzio stesso riferisce in una aggiunta al citato resoconto, quando colla punta dell'ago non si restava nel connettivo sottocutaneo " *ma si penetrava più profondamente fra i tessuti* ".

I primi casi curati con iniezioni di calomelano inframuscolari nella Clinica di Pavia furono raccolti dal dott. Soffiantini in una nota pubblicata nel 1885 sul *Giornale italiano delle malattie veneree*.

Risulta da questa pubblicazione come a confermare lo Scarenzio nella pratica delle iniezioni nella profondità dei tessuti contribuisse

---

(1) Smirnoff attribuisce la frequenza di ascessi osservata da Scarenzio al fatto che egli non si è attenuto alla regione specialmente indicata, e cioè alla fossa retrotrocanterica, ma ha praticate le iniezioni nella regione posta tra la spina anteriore superiore dell'ileo ed il gran trocantere.

una lettera dello Smirnoff nella quale, descrivendo la tecnica da lui seguita, consigliava di " *introdurre la punta della cannula fin sotto l'aponeurosi in modo che il focolaio del calomelano riposi immediatamente sul fascio dei muscoli glutei all'estremità di un lungo canale di iniezione* „.

L'interpretazione della lettera dello Smirnoff non era stata esatta, come Smirnoff stesso ebbe a rilevare nella sua opera " Développement de la méthode de Scarenzio „, poichè egli aveva consigliato e continuava a praticare le iniezioni nel tessuto sottocutaneo senza oltrepassare l'aponeurosi. L'errore non fu del resto in questo caso da lamentarsi, poichè servì a persuadere lo Scarenzio a persistere nei suoi tentativi.

Soffiantini assevera infatti, e non è inutile ritenerlo, che " *così poste le cose, il prof. Scarenzio continuava le prove, ed i risultati pienamente corrisposero all'aspettativa* „. Non è inutile, ripeto, ritenere questa asserzione di Soffiantini, perchè in una pubblicazione seguita ad un solo anno di distanza (Soffiantini, Recensione del lavoro di Smirnoff: " Développement de la méthode de Scarenzio „, *Annali univ. di medicina*, 1886), i tentativi di Scarenzio diventano le " *esperienze comparative da* noi *fatte nella Clinica del prof. Scarenzio, delle quali lo Smirnoff non manca di far cenno* „, sì che per il Soffiantini diventa lecito l'affermare che " noi *possiamo.... asserire che, male interpretando una prima volta* (*Giorn. ital. mal. ven.*, 1885, fasc. I) *il modo di operare di Smirnoff, ci studiavamo di sempre oltrepassare colla punta dell'ago la detta membrana* (*aponeurosi*), *ottenendo uguali benefici risultati, colla possibile comparsa di qualche lieve accidente locale, ma senza la formazione dell'ascesso* „.

Alcune parole di Smirnoff, il quale riferisce che " *Soffiantini a pourtant dit, vraisemblablement parce qu'il n'a pas compris ma description, que la pointe de la canule doit être enfoncée jusque* sous *l'aponévrose, et que l'injection doit se faire dans le muscle* „, ed un giudizio di Nicolich, il quale attribuisce allo stesso il merito di aver praticate le iniezioni nella massa muscolare, hanno finito per convincere il Soffiantini di essere egli l'autore della modificazione.

Così appare almeno da una nota letta al Congresso internazionale di dermatologia e sifilografia tenuto a Londra nel 1896, nella quale il citato autore afferma che, mentre Smirnoff insisteva perchè le iniezioni restassero sottocutanee, " *dalle sue osservazioni risultava che le iniezioni inframuscolari davano dei risultati identici ed anche superiori a quelli che aveva ottenuto Smirnoff* „, e, per meglio per-

suadere sè stesso di questa appropriazione poco.... corretta, riporta le seguenti parole di Nicolich: “ *Il dott. Soffiantini, assistente di Scarenzio, prima ancora che fosse conosciuta la modificazione consigliata dallo Smirnoff, praticava l'iniezione nella massa dei muscoli glutei, e, quantunque lo Smirnoff sia contrario a questo procedere, pure debbo riconoscere che, dopo d'aver esperimentato i due metodi, ho finito col dare la preferenza a quello di Soffiantini, perchè di più facile esecuzione, e per nulla inferiore a quello dello Smirnoff, riguardo alla formazione dell'ascesso.* „

Ho voluto riportare, più diffusamente di quanto forse l'argomento non avrebbe richiesto, i fatti attinenti alla priorità della pratica delle iniezioni di calomelano nel tessuto muscolare, sia per rivendicare al prof. Scarenzio tale priorità, sia per illustrare uno dei più bei casi di autosuggestione... scientifica, che mi sia stato dato di osservare.

È d'altra parte doveroso il riconoscere che la iniezione dei rimedi nel tessuto muscolare era già da altri autori stata proposta.

Così il Luton aveva preconizzato fin dal 1883 le iniezioni inframuscolari di sali di mercurio, pensando che essi per la via ipodermica ordinaria fossero difficilmente assorbiti e determinassero infiammazioni locali, mentre portati nel tessuto muscolare avrebbero potuto assorbirsi completamente nel mezzo acido, senza ingenerare di solito accidenti locali.

Tale procedimento era seguito pure da Auspitz ed anche da Szadek, il quale già nel 1883 usava iniettare sali mercuriali insolubili nelle masse muscolari delle natiche.

Ciò che non scema del resto il merito di Scarenzio, la cui modificazione accolta dapprima con una certa diffidenza da Smirnoff, il quale aveva creduto di poter attribuire al fatto dell'aver immesso il calomelano nel tessuto muscolare un grave avvelenamento acuto da mercurio, fu approvata ed adottata da quasi tutti i sifilografi. Del resto anche lo Smirnoff, dopo aver provata sugli animali da laboratorio la innocuità della iniezione inframuscolare, ha modificata l'opinione sua.

Il vantaggio della immissione del calomelano nella massa muscolare è notevole. L'aponeurosi resistente dei muscoli serve a comprimere continuamente il focolaio, e ad opporre una energica resistenza alla infiltrazione che va formandosi attorno al sale mercuriale, facilitandone l'assorbimento. Evidentemente è questa la ragione per cui

le iniezioni inframuscolari non sono seguite da formazione di raccolta tendente ad aprirsi la via verso l'esterno.

Come punto nel quale praticare la iniezione inframuscolare Scarenzio si attenne alla zona retrotrocanterica ed alle parti limitrofe.

Quale un nuovo progresso nella tecnica circa alla regione in cui praticare la iniezione fu ritenuta la proposta di Galliot. Questo autore aveva avuto occasione di osservare, in una lunga serie di iniezioni praticate seguendo le indicazioni di Smirnoff, che quando, durante il momento della iniezione, la coscia restava anche leggermente flessa sul bacino, la miscela, anzi che nella località voluta, poteva facilmente essere iniettata nel mezzo della natica o in un punto più basso della sommità del gran trocantere. Questa eventualità, mentre rimaneva senza conseguenza nei soggetti a pannicolo adiposo abbondante, generava negli individui magri molestia nei movimenti dell'arto, e quasi sempre una irradiazione dolorosa ai lombi od alla coscia. Tali disturbi, accentuantisi nel passaggio dalla posizione eretta alla seduta, si manifestavano specialmente quando si praticava la iniezione nella fossetta posteriore al gran trocantere dall'altezza del suo corpo fino al livello della testa. Negli individui a pannicolo adiposo scarso, i sali mercuriali incontrano in tale punto dei tessuti che non li sopportano senza reagire anche a breve distanza dalla piccola operazione, con sofferenze che vanno accentuandosi nel corso della giornata. Durante quattro o cinque giorni il movimento di flessione della coscia sul bacino viene alle volte ad essere così limitato da impedire al paziente di calzarsi; e pur tuttavia le iniezioni non determinano in questi casi reazione irritativa od infiltrazione maggiore che altrove.

Galliot, cercando di evitare questi inconvenienti, fermò la sua attenzione sopra la parte alta della regione glutea, e riuscì a stabilire un punto, nel quale la iniezione non provocava *nè disturbo nè dolore, nè impotenza funzionale.* Tale punto, trovandosi il paziente in stazione eretta e coi piedi avvicinati, è situato a due dita trasverse al disopra del gran trocantere ed a quattro all'indietro della testa del trocantere stesso. Conducendo una linea orizzontale dall'estremo superiore del solco sacro-coccigeo, il luogo scelto da Galliot viene a corrispondere al punto di unione dei due terzi esterni col terzo interno di tale linea. Quando la iniezione venga eseguita sul malato coricato è buona norma il segnare il punto fissato nel modo anzidetto, perocchè nel decubito laterale il trocantere viene

a trovarsi più o meno spostato, e si modificano i suoi rapporti colla superficie della natica. L'ago deve essere introdotto verticalmente per tutta la sua lunghezza onde allontanare, per quanto è possibile, dalla pelle il liquido iniettato.

Seguendo tali norme, Galliot è riuscito ad attenuare notevolmente i sintomi dolorosi che tengono dietro, di regola, alla iniezione di calomelano, essendo, secondo il distinto medico francese, la regione in cui viene a cadere il preparato poco ricca di nervi e di vasi importanti, che possano essere lesi durante l'atto operativo, o compressi dall'infiltrazione del focolaio.

Esperienze successive hanno dimostrato praticamente come, non soltanto la regione speciale indicata da Galliot, ma anche tutta la zona della regione glutea situata al disopra di una linea orizzontale tirata a due o tre centimetri sopra il gran trocantere, possa corrispondere allo scopo. Questo fatto, rilevato dal Besnier, fu posto specialmente in evidenza dal Sibilat e dal Feulard, che praticavano le iniezioni nella regione glutea alta a due o tre dita trasverse dalla linea mediana; dal Fournier, che consigliava come zona di elezione il terzo superiore delle natiche; dal Barthélemy, che fissava il punto adatto per la iniezione nella parte centrale di una linea riunente la sommità del solco sacro-coccigeo alla spina iliaca anteriore-superiore.

Leser e Vogeler preoccupati dal fatto che il calomelano depositato in mezzo al tessuto muscolare può, in conseguenza delle contrazioni continue dei muscoli, provocare infiltrazioni dolorose e di lunga durata, preferirono praticare le iniezioni nella regione situata tra il retto e la tuberosità ischiatica, cioè nella cavità ischio-rettale. In tale regione, in cui si evitano i muscoli, il riassorbimento avverrebbe quasi senza dolore e senza tumefazione, e la infiltrazione non persisterebbe che breve tempo anche quando il malato non rimanga a riposo. È soltanto nella posizione seduta od orizzontale che qualche malato accusa dolori insignificanti e transitorii.

Tra gli autori che in questi ultimi tempi si sono dedicati a ricercare le regioni, nelle quali le iniezioni di sali insolubili di mercurio riescono meno dolorose e meno pericolose, vanno ricordati Möller e Dopter e Tanton.

Möller, per studiare le varie probabilità di lesioni vasali nelle diverse zone della regione glutea, ha iniziato una serie di ricerche sul cadavere, praticando, colla tecnica comune, iniezioni in tre diversi punti e cioè:

I. Nella parte superiore del grande gluteo a circa 3-5 centimetri dalla cresta iliaca.

II. A due centimetri dietro e ad un centimetro sopra l'angolo posteriore superiore del gran trocantere.

III. Nel punto di mezzo tra la spina iliaca posteriore superiore e la superficie inferiore della tuberosità ischiatica, a 6 centimetri dal solco sacro-coccigeo.

Nei due ultimi punti l'ago fu infitto perpendicolarmente approfondandolo per 3 a 3,5 centimetri; nel primo invece obliquamente sotto una piega cutanea in modo da restare nel cellulare sottocutaneo o, molto superficialmente, tra le fibre muscolari.

Dissecando a strati Möller ottenne i seguenti reperti:

Nella parte alta del grande gluteo la massa iniettata fu trovata nello spessore del muscolo da cm. 0,5 ad 1 sotto l'aponeurosi; nelle parti limitrofe non esistevano vasi importanti; solo alcuni rami delle vene glutee potrebbero venir lese da iniezioni più profonde.

Nel secondo punto (posteriormente e al disopra del gran trocantere) il deposito del sale iniettato fu riscontrato una volta nel grande gluteo vicino alla sua superficie inferiore, due volte nel connettivo tra il grande ed il medio gluteo ed il piramidale, una volta nel connettivo posto al disotto del piramidale tra questo ed il piccolo gluteo. In questi punti non si corre pericolo di ferire alcun vaso grosso; se però si resta un po' più all'indentro ed in alto si può giungere ai grossi rami laterali dei vasi ischiatici.

Le masse iniettate nel terzo punto (punto medio tra la spina iliaca e la tuberosità ischiatica) si trovarono al disotto del grande gluteo, sotto il margine inferiore del piramidale, nel connettivo lasso attorno alla vena ischiatica o al ricco plesso venoso che va fondendosi poi nella vena ischiatica, all'arteria ed al nervo sciatico, in immediata vicinanza di essi. Una volta parte della massa iniettata fu riscontrata entro ad una ramificazione della vena glutea, un'altra tutta la sostanza spinta fra i tessuti fu versata nella vena sciatica, di dove era giunta fino alla vena ipogastrica ed alle sue diramazioni.

In base a queste esperienze Möller riguarda questo terzo punto come il più pericoloso per la possibilità di lesione dei vasi e del nervo ischiatico. In vicinanza a tale punto, verso il trocantere in alto, verso la tuberosità ischiatica in basso, si arrischia, quantunque non così frequentemente, di ledere i grossi rami della vena ischia-

tica. Più raro è il pericolo di colpire, anche con iniezioni profonde, grossi vasi, quando il campo utile si limiti alla porzione della regione glutea, che sta sopra una linea orinzontale tangente l'angolo superiore del gran trocantere.

Dopter e Tanton, preoccupati dalla possibilità di ledere direttamente o indirettamente lo sciatico con iniezioni praticate nella regione glutea, hanno cercato di delimitare, con accurate esperienze sul cadavere, la zona nella quale tale lesione può avvenire. Questa *zone dangereuse* seguirebbe una linea cominciante a due dita trasverse all'infuori della spina iliaca posteriore e superiore ed arrivante al punto di intersezione del solco sacro-coccigeo e dell'asse mediano della coscia nella sua faccia posteriore. La regione da evitare è quella compresa tra due linee parallele, distanti tre centimetri ciascuna dalla linea sovraccennata. Il limite superiore della zona pericolosa corrisponde al punto di emergenza del nervo attraverso il forame ischiatico; il limite inferiore è segnato dal solco delle natiche; ogni iniezione praticata all'infuori di questa zona non colpisce nè il tronco del nervo nè i tessuti limitrofi.

Per rendermi esatto conto del sito in cui la massa iniettata viene a trovarsi a seconda che l'iniezione si pratichi nell'uno o nell'altro dei punti suggeriti dai vari autori, ho praticato alcune ricerche su un cadavere messo gentilmente a mia disposizione dal chiarissimo prof. Sala, direttore dell'Istituto anatomico dell'Università di Pavia, e preparatomi diligentemente da uno studente interno dell'Istituto.

Il cadavere su cui operai era di persona adulta a sviluppo scheletrico regolare e con muscolatura e pannicolo adiposo ben conservati. Dopo adatta iniezione delle vene per rendere evidenti i vasi, si dissecarono diligentemente a strati la cute, l'aponeurosi ed il grande gluteo della natica destra. L'aponeurosi e il gluteo furono staccati dalla loro inserzione all'ileo, e con minuziose cure, in modo da non alterare i rapporti dei tessuti, furono messi allo scoperto i vasi glutei, il nervo e l'arteria ischiatica, la vena ed il plesso venoso ischiatico. Rimessi in posto i muscoli e la cute, furono su questa segnate con accurate misurazioni: il punto di Smirnoff, il punto di Barthélemy, il punto di Galliot, ed il punto ritenuto da Möller come pericoloso (terzo punto di Möller). Volta per volta in ciascuno di questi punti veniva infitto e spinto perpendicolarmente in profondità un grosso ago; con opportune manovre venivano sollevati man mano i vari strati, e fissato il sito attraversato dall'ago.

I reperti ottenuti per i singoli punti furono i seguenti:

Punto di Barthélemy. — Esso viene a corrispondere all'incirca alla parte mediana del terzo superiore della regione glutea, un po' verso l'esterno. L'ago dopo aver attraversata l'aponeurosi viene a colpire il grande gluteo all'unione dei tre quarti interni col quarto esterno, a circa cinque centimetri dal suo attacco.

Oltrepassato il grande gluteo, si arriva sul gluteo medio verso l'unione dei due terzi esterni col terzo interno. Approfondendo maggiormente l'ago si arriva alla inserzione del piccolo gluteo. Tra il medio ed il piccolo gluteo esiste un ricco plesso venoso con vasi di discreto calibro; tale plesso è più ricco verso la parte interna, assai meno verso l'esterna. Nello spessore dei muscoli, come pure fra il grande ed il medio gluteo, non si osservano vasi di grosso calibro. Il punto estremo del tragitto dell'ago arriva sulla parete ossea da quattro a cinque centimetri sopra la grande incisura ischiatica.

Punto di Smirnoff. — Il grande gluteo è forato nella parte mediana dove è spesso da 3 a 4 centimetri. Al disotto l'ago penetra nel muscolo piramidale in vicinanza alla sua inserzione al grande trocantere; più profondamente si colpisce la parete ossea dell'ischio dopo essere passati tra il gemello superiore ed il piccolo gluteo. In profondità si incontrano vasi di calibro non rilevante. Il punto estremo del tragitto dista circa 6 centimetri dall'uscita del nervo e dell'arteria ischiatica e circa 3 centimetri dal loro decorso.

Punto di Galliot. — Si fora il grande gluteo a due dita dal margine superiore interno. Al disotto del grande gluteo l'ago penetra nella parte superiore del plesso delle vene glutee, in vicinanza alla linea di attacco del gluteo medio; indi perfora il piramidale nel suo terzo superiore e penetra nella cavità del bacino, addossato al margine superiore della grande incisura ischiatica appena al di sopra dell'uscita del nervo e dei vasi ischiatici, ed in vicinanza al decorso dell'arteria e del nervo gluteo.

Punto di Möller. — Il grande gluteo viene attraversato verso il suo margine interno a due dita dalla inserzione. Il plesso delle vene glutee è colpito verso il limite interno. L'ago lascia all'esterno il nervo e l'arteria ischiatica, lede il plesso delle vene ischiatiche, e si approfonda per il forame ischiatico nel bacino.

Allo scopo di persuadermi che la dissezione in precedenza praticata non abbia alterati i rapporti dei tessuti, ripeto la infissione degli aghi nei punti corrispondenti sulla natica sinistra, dissecando in

seguito, a strati, cute, aponeurosi e grande gluteo, con opportune incisure per mantenere in posto gli aghi.

Il reperto è perfettamente identico. Soltanto per il punto di Galliot l'ago, invece di scivolare sopra il nervo sciatico, lo ferisce, e, per il punto di Möller, invece del plesso delle vene ischiatiche viene attraversato il tronco della vena. Nell'un caso e nell'altro, per ledere i vasi od il nervo, è occorsa una penetrazione per 6 ad 8 centimetri dell'ago nei tessuti.

Stando ai reperti da me ottenuti due dei punti presi in esame sono assolutamente da scartare per le iniezioni di sali insolubili di mercurio: il punto già da Möller stesso riconosciuto come pericoloso e situato nel mezzo di una linea che congiunge la spina iliaca anteriore superiore colla superficie inferiore della tuberosità ischiatica; ed il punto di Galliot situato all'unione del terzo interno coi due terzi esterni di una linea orizzontale tirata dall'estremità del solco sacro-coccigeo a due dita sopra il gran trocantere.

Nell'uno e nell'altro caso vi è la possibilità di ledere grossi vasi provocando embolie polmonari o di ferire lo sciatico, non solo, ma se l'ago è spinto molto profondamente può accadere, e nella letteratura qualche caso ne è registrato, che il preparato venga versato nel cavo pelvico. Vero è che tali evenienze, e le due ultime in ispecial modo, non si verificheranno frequentemente per la profondità a cui il forame ischiatico è, nei soggetti a muscoli ben sviluppati, situato; ma è però sempre da temere che la iniezione praticata in tali punti possa, per i fenomeni quasi immancabili di infiltrazione che suscita, comprimere lo sciatico determinando nevralgie o neuriti, a meno che non si usi la precauzione di non oltrepassare coll'ago gli strati superiori del grande gluteo.

Meno pericoloso è invece il punto di Smirnoff; ma per la vicinanza dell'articolazione coxo-femorale il focolaio di iniezione è soggetto a movimenti e specialmente a compressione quando l'ammalato sta seduto. Nei pazienti, in cui ho ricorso ad iniezioni inframuscolari nel punto di Smirnoff, le ho viste sempre tollerate meno bene che nella regione glutea alta.

Dei vari punti presi in esame quello che merita maggiore fiducia è il punto di Barthélemy, specialmente quando si abbia l'avvertenza di usare aghi corti o di non spingere la punta dell'ago oltre lo spessore del gluteo medio per non cadere sopra il plesso venoso situato tra il medio ed il piccolo gluteo.

Del resto dobbiamo riconoscere che non è soltanto un punto

limitato, come quello segnato dal Barthélemy, quello che gode d tale prerogativa. Tutta la parte alta della regione glutea si presta ottimamente per le iniezioni di sali mercuriali insolubili.

La zona utile può essere limitata in basso da una linea obliqua che dalla spina posteriore superiore dell'ileo va al gran trocantere. Questa linea passa al di sopra del margine superiore della grande incisura ischiatica; non si corre pertanto il pericolo di ferire, anche stando su di essa, il nervo sciatico; ad ogni modo sarà utile tenersi ad una certa distanza verso la parte alta, specialmente nel tratto della linea che dista da 3 a 6 centimetri dalla spina iliaca posteriore superiore, tratto che sovrasta alla incisura ischiatica. Così operando, oltre a togliere quasi tutte le probabilità di lesioni vasali, si rendono impossibili le lesioni dello sciatico e la penetrazione dell'ago nella cavità del bacino. Nella zona così delimitata, se l'ago viene spinto molto profondamente urterà la parete ossea dell'ileo, o, per un piccolo tratto, dell'ischio, evenienza di nessuna gravità, poichè non è mai seguita da fenomeni di reazione da parte del periostio.

Io non credo di dovermi fermare a discutere la opportunità di praticare la iniezione nella posizione scelta da Leser e Vogeler. Il fatto stesso che da nessun altro autore è stato adottato il procedimento di Leser e Vogeler è una prova della diffidenza a determinare irritazioni, di cui non si può mai con sicurezza misurare il grado di intensità, in una regione che è in rapporti così stretti colla cavità addominale. Poichè, se è vero che un processo infiammatorio per propagarsi dal cavo ischio-rettale alla cavità del bacino deve attraversare il muscolo elevatore e le sue due aponeurosi, è pur vero che questi elementi non rappresentano barriere insormontabili. Inoltre, pure ammettendo la difficoltà di ferire, coll'ago portato profondamente nel tessuto cellulare del cavo ischio-rettale, il tronco dell'arteria pudenda interna, la quale scorre addossata alla branca ascendente dell'ischio, ed è compresa nella loggia osteo-fibrosa che racchiude il muscolo otturatore interno, esiste il pericolo di ledere le vene emorroidali che seguono le ramificazioni dell'arteria stessa.

Nonostante che già da tempo la regione glutea rappresenti la zona di elezione per le iniezioni di sali mercuriali specialmente insolubili, si è da alcuni autori continuato, e si continua tuttora, a dare la preferenza, in determinati casi, ad altre regioni del corpo.

Così Kopp si è servito talvolta della regione deltoidea depositando il calomelano fra le fibre del muscolo, ed ugualmente hanno

fatto Lesser, Pellizzari, Giovannini. Jullien consiglia di praticare le iniezioni nelle fosse sopra e sottoscapolari, specialmente in casi di sifilomi della mammella, perchè il focolaio si trovi più vicino alla parte malata; Meyzel dà la preferenza alla regione interscapolare; Tacke alla regione toracica sulla linea ascellare sinistra; Rampoldi ed altri adottano ancora, per la cura di affezioni oculari, la iniezione di calomelano alla tempia.

Nella Clinica dermosifilopatica di Pavia le iniezioni vengono già da lungo tempo praticate costantemente nel quadrante superiore esterno della regione glutea, nella zona cioè, che, come abbiamo visto, offre minori pericoli per la scarsa quantità di vasi e di nervi. La parte in cui viene a trovarsi il focolaio non è soggetta a compressione, fuor che nel decubito latero dorsale, nè risente in modo notevole l'effetto dei movimenti anche estesi dell'arto.

Innanzi di chiudere questo paragrafo accennerò al fatto che le iniezioni di calomelano sono state qualche volta praticate in mezzo al tessuto di ghiandole linfatiche iperplastiche. Tentativi di questo genere sono stati fatti da Bockhart. Bronson ha consigliato iniezioni di calomelano in seno al sifiloma ed alle ghiandole concomitanti, a scopo abortivo.

Tecnica seguita attualmente nella Clinica di Pavia.

Nella Clinica di Pavia la iniezione di calomelano viene praticata con siringa di vetro, o con comune siringa di Pravaz, sterilizzate colla ebollizione, o, per la pratica corrente, disinfettate in soluzione di acido fenico al 5 %. L'ago unito alla siringa è di calibro piccolo (n. 14-12 della scala comune), e non lungo più di cm. 3,5.

Il calomelano a vapore, finamente porfirizzato, deve essere previamente lavato all'alcool bollente, indi sospeso accuratamente in olio di vaselina e versato in fialette che vengono sterilizzate e chiuse alla lampada (1). La sospensione contiene il 5 od il 10 % di

(1) Alcuni consigliano di versare separatamente nella fialetta calomelano ed olio di vaselina; altri sogliono preparare estemporaneamente la sospensione, versando in una capsuletta la dose di calomelano e successivamente tanto olio di vaselina sterilizzato quanto è contenuto nel lume della siringa; per mezzo di replicati movimenti dello stantuffo il calomelano viene mescolato al liquido ed aspirato in seguito nella siringa. Questo mezzo permette un dosaggio più rigoroso del rimedio, ma la sospensione non è così omogenea come quando viene praticata, *lege artis*, in mortaio.

calomelano, per modo che in una comune siringa di Pravaz possono essere contenuti rispettivamente 5 o 10 centigrammi di sale mercuriale. Le fialette che si usano in clinica ed al dispensario celtico vengono fornite dalla farmacia Bertolini di Pavia. Per ottenere una sospensione omogenea del liquido da iniettare occorre agitare fortemente ed a lungo la fialetta, o meglio, come io soglio fare, riscaldarla per qualche momento alla lampada. Con questo espediente la sospensione si ottiene senza necessità di troppo prolungato scuotimento e perfettamente uniforme.

Le fiale da noi usate hanno un collo di dimensioni tali da essere, una volta fratturato, permeabile al becco della siringa. Non è consigliabile di aspirare il liquido a siringa montata, poichè l'operazione, usando aghi di piccolo calibro, richiede un tempo soverchiamente lungo, mentre condizione indispensabile per la buona riuscita della iniezione, è che si proceda rapidamente per evitare la precipitazione del calomelano.

Innanzi di aspirare il liquido nella siringa, si procede alla disinfezione della parte in cui deve cadere la iniezione. Come abbiamo visto, tutta la parte alta della regione glutea, posta al di sopra di una linea tirata dalla spina iliaca posteriore superiore al gran trocantere, può servire allo scopo. Si dà però di solito la preferenza al quadrante esterno di questa regione e specialmente al punto di unione del terzo esterno coi due terzi interni di una linea tirata da due o tre dita sopra il gran trocantere al solco sacro-coccigeo.

Per la disinfezione della parte si usano lavature prolungate con soluzione di acido fenico al 5 °/₀ o, meglio, con etere solforico od alcool.

L'iniezione può essere praticata sia nella stazione eretta che a malato coricato in decubito laterale o bocconi. Il prof. Scarenzio suole far coricare l'ammalato; io preferisco invece infiggere l'ago mentre il paziente è in posizione eretta. In questa posizione la muscolatura della natica è in uno stato di lieve contrattura e più facile riesce la scelta della regione che deve essere punta, non che la riduzione del tragitto che l'ago deve percorrere nel cellulare sottocutaneo. Di solito anzi soglio ordinare al paziente di contrarre i muscoli glutei.

Preparata con diligenza la parte, si riempie la siringa colla sospensione di calomelano, si monta l'ago sulla siringa spingendo all'infuori tutte le bolle d'aria, e si pratica la iniezione, avendo cura di comprimere col pollice e coll'indice la cute nel punto prescelto in

modo da diminuire lo spessore del cellulare sottocutaneo. La compressione ha, come è già stato rilevato da Galliot, anche il vantaggio di attutire la sensibilità della parte. L'ago deve penetrare per circa 3 centimetri nel tessuto. Lo stantuffo della siringa va spinto lentamente e con debole pressione in modo da non provocare lacerazioni dei fasci muscolari. Iniettato il liquido, l'ago viene tolto rapidamente, mantenendo sempre la pressione sulla cute per evitare che una parte anche minima della sospensione si spanda nel connettivo sottocutaneo, dove potrebbe determinare fatti infiammatorî. Questa manualità rende trascurabile l'espediente altra volta suggerito da Scarenzio di far passare, attraverso l'ago lasciato in posto dopo praticata la iniezione, alcune goccie di acqua allo scopo di liberarlo dal calomelano che, durante la estrazione dell'ago stesso dal tessuto, potrebbe diffondersi nel cellulare sottocutaneo.

Il prof. Scarenzio crede inutile seguire la norma indicata da vari autori, per ovviare al pericolo di embolie polmonari, di infiggere cioè prima l'ago isolatamente nella parte, per assicurarsi di non essere penetrati in una vena, essendo questo pericolo reso quasi impossibile dal fatto che la regione in cui viene praticata la iniezione non è provvista di grossi vasi che possano essere lesi dall'ago, e perchè ritiene che, anche quando il punteruolo avesse ad incontrare un vaso di discreto calibro, o gli scivolerebbe accanto o lo trapasserebbe anzi che soffermarsi nel lume di esso.

Una volta estratto l'ago non è necessario ricoprire la piccola ferita con cerotto o taffetà; solo raramente geme da essa una piccola goccia di sangue.

Dopo l'iniezione la parte va lasciata, per quanto è possibile, in riposo. È controindicato il massaggio che da alcuni è stato prescritto per distribuire più largamente il calomelano in mezzo ai tessuti.

Occorre invece consigliare al malato di astenersi da lavori faticosi e, possibilmente, di rimanere a quasi completo riposo, specialmente nelle prime ventiquattro ore, in cui la iniezione non suol dare, di regola, alcuna molestia.

Riesce utile, quando si cominci a rilevare tumefazione della parte, l'applicazione di impacchi freddi e talora anche della vescica di ghiaccio.

Indispensabili sono poi, come del resto per qualunque altra cura mercuriale, minuziose cure igieniche dei denti e della mucosa boccale.

Intervallo tra le iniezioni.

Nei primi tempi in cui la iniezione di calomelano venne sperimentata, era preoccupazione dei pratici di procurare la introduzione nell'organismo in una o due volte della quantità di mercurio, che si riteneva necessaria per la guarigione delle manifestazioni della sifilide. Anche quando si praticavano due o, raramente, tre iniezioni, esse venivano fatte, nella maggior parte dei casi, contemporaneamente o a termini il più possibile avvicinati. Fu soltanto in seguito, quando si imparò ad usare di dosi modiche e ripetute, che si comprese la utilità di determinare l'intervallo di tempo che doveva decorrere tra l'una e l'altra iniezione. In questo senso operarono Pirocchi e Porlezza, Sigmund, Tizzoni, ecc..... Ma in generale vi è stata per molto tempo la tendenza a praticare le iniezioni a periodi soverchiamente avvicinati.

Balzer però fino dal 1887 ha insistito sulla convenienza di prolungare, come già da tempo veniva fatto nella Clinica di Pavia, gli intervalli tra le iniezioni di 10 centigrammi a 15 giorni od a 3 settimane, affermando che la maggior frequenza di casi di stomatite osservati dagli autori tedeschi era dovuta al fatto che essi facevano seguire l'una all'altra le iniezioni in limiti di tempo troppo ristretti.

Le esperienze di Winternitz e quelle di altri autori dimostranti, come in altro luogo vedremo, la lentezza di eliminazione del calomelano, ci persuadono della esattezza del modo di vedere di Scarenzio e di Balzer, suffragata, del resto, anche dalla osservazione clinica.

Certamente, come asserisce Jullien, non avrebbe fondamento scientifico la pretesa di voler fissare un intervallo rigorosamente preciso e costante tra una iniezione e l'altra, poichè in ogni caso nuovo vi è un nuovo problema da risolvere, ed in ogni malato dobbiamo studiare i progressi continui o rallentati della guarigione, per desumere le norme d'una giusta terapia. Nella maggior parte dei casi però, è giusto riconoscerlo, una certa regola può essere stabilita.

Nella Clinica di Pavia si suole lasciare tra le iniezioni di 10 centigrammi un intervallo di 15 giorni, tra quelle di 5 centigrammi un intervallo di 10 a 15 giorni. Questo per i casi comuni, presentandosene invece di quelli in cui, volendosi ottenere una mercurializ-

zazione intensa, occorre avvicinare notevolmente i termini ora accennati, ed altri in cui, volendosi soltanto mantenere l'organismo sotto l'azione del mercurio dopo cure energiche, gli intervalli possono essere anche raddoppiati.

Numero delle iniezioni.

Colla diminuzione della dose di ogni singola iniezione è venuta la necessità di aumentarne il numero. Già Pirocchi e Porlezza fin dal 1871 ricordano di aver praticato in un solo caso 14 iniezioni. Ma in generale il numero delle iniezioni si è mantenuto esiguo fino a che, coi perfezionamenti della tecnica, si è riuscito ad ovviare agli accidenti locali.

Non è mia intenzione di entrare qui a discutere delle modalità di cura della sifilide in rapporto alla più o meno prolungata mercurializzazione dell'organismo. Dirò solo come, mentre alcuni si limitano ad usare del rimedio, sotto qualunque forma venga somministrato, fino alla scomparsa delle manifestazioni della malattia, altri continuano, anche con preparati energici, la cura per lunghissimo tempo. Così, ad es., il Lloveras ed il Keller consigliano di praticare, in ogni caso di sifilide, nel primo anno da 21 a 25 iniezioni, nel secondo 9, di 5 a 10 centigrammi di calomelano, ed alcune ancora negli anni seguenti.

Nella Clinica di Pavia si sogliono invece praticare nel primo anno dell'infezione da 4 a 6 iniezioni, le prime di 10, le altre di 5 centigrammi, alle quali si fa seguire l'uso di preparati mercuriali per via gastrica o per frizioni, onde mantenere l'organismo a lungo sotto l'influenza del rimedio. Nel secondo e nel terzo anno si ripetono cicli di due o tre iniezioni di 5 centigrammi. Questo, ben inteso, nei casi comuni di sifilide ad andamento benigno, come è di regola nei nostri paesi. In casi gravi, che escono dalla norma, non si può in alcun modo fissare la quantità di calomelano che deve essere iniettata; essa dipenderà dalle condizioni di tolleranza dell'organismo e dal decorso delle manifestazioni della lue.

Capitolo III.

Assorbimento ed eliminazione del mercurio in seguito alla iniezione di calomelano.

Modificazioni che subisce il calomelano nel focolaio di iniezione.

Assorbimento.

È noto come l'idea di introdurre sotto cute il calomelano a preferenza di altri preparati mercuriali sia venuta a Scarenzio per la dimostrazione data da un buon numero di chimici quali Capelle, Proust, Petenkoffer, Regimbau, Miahle, Abbene, Selmi, Vicat, Teichmayer, Maire, Bellini, che il mercurio non può penetrare nel sangue se non dopo di essere stato trasformato in bicloruro, per azione dei cloruri alcalini del sangue.

I primi esperimenti praticati parvero dimostrargli che già dopo 24 ore dalla iniezione la trasformazione e l'assorbimento del sale fossero completi, poichè non riuscì a mettere in evidenza nel pus, estratto dopo tale tempo dagli ascessi, la presenza di mercurio.

Tale dimostrazione per il pus ricavato dagli ascessi riuscì pure negativa a Ricordi, Ambrosoli e Monteforte.

Modificando però la tecnica e ricorrendo a reazioni più delicate (metodo elettrolitico), Scarenzio e Ricordi potevano nel 1868 dimostrare che nel pus evacuato dagli ascessi è quasi costante la presenza di mercurio. In alcuni degli ascessi riuscivano anche a riscontrare del calomelano, non ancora trasformato, in mezzo ad un cencio di connettivo mortificato. Ma la reazione del mercurio appariva evidente anche là dove l'esame macro e microscopico del pus provava la mancanza di granuli di calomelano, restando così chiaramente dimostrato che il mercurio nel pus doveva trovarsi sotto forma di sale solubile.

Il fatto della possibilità della eliminazione di un cencio necrotico contenente una parte del sale iniettato è stato confermato da Pirocchi e Porlezza, che se ne valsero per sostenere la necessità della diminuzione della dose del calomelano, e da molti altri autori.

Così pure confermata è stata la presenza di mercurio nel liquido puriforme dell'ascesso da Smirnoff, che lo trovò due volte su tre in ascessi del tragitto, da Balzer, il quale potè constatare la reazione del metallo nel pus ancora dopo tre settimane dall'iniezione, da Welander, che trovò costantemente negli ascessi mercurio, non mai però in quantità molto considerevole, da Runeberg, che ottenne reazione positiva nel pus di un ascesso datante da tre settimane, negativa invece in quello di una raccolta antica (più di 45 giorni).

Il meccanismo di trasformazione del calomelano in sale solubile è stato seguito in posto, con ricerche sugli animali, da Chotzen, secondo il quale gli umori dell'organismo verrebbero trasformando i granuli di calomelano in mercurio metallico, che alla sua volta, per azione dei cloruri dell'organismo, si convertirebbe in sublimato.

Ma l'autore che si è più diligentemente occupato di questo argomento è stato il De-Michele.

Iniettando sotto la cute o fra i muscoli di animali da laboratorio (conigli e cavie) piccole dosi di protocloruro di mercurio, e studiando microscopicamente i nodi excisi in varie fasi del loro sviluppo, De-Michele ha potuto osservare che i granuli di calomelano situati nella parte centrale vanno gradatamente diminuendo di numero quanto più ci si allontana dal momento della iniezione, fino a scomparire affatto in capo a 12-15 giorni.

Volendo assicurarsi della trasformazione del calomelano in sale solubile, egli ha immerso i nodi enucleati in recipienti pieni di solfuro di ammonio. Con questo espediente ha potuto dopo qualche tempo osservare che la parte midollare bianca del nodo era diventata talmente bruna da non far scorgere che a stento, ad occhio nudo, la zona centrale grigiastra, mentre il rivestimento esterno era uniformemente ed intensamente colorato in nero. Esaminando al microscopio sezioni di nodi così trattati, montate in glicerina, De-Michele ha potuto rilevare che la parte centrale doveva il suo aspetto grigiastro alla presenza di gran numero di granuli di calomelano trasformati forse in solfuro nero; la sostanza midollare appariva colorata in bruno e la esterna in nero intenso.

Da questi fatti deduceva, che *tanto la parte centrale quanto la corticale specialmente erano imbibite di bicloruro di mercurio, giacchè*

il colorito nero preso dai tessuti non poteva attribuirsi ad altro che alla trasformazione in solfuro di mercurio subìta dal bicloruro in presenza del reagente.

Finchè l'esame microscopico dei nodi rivelava la presenza di granulazioni di calomelano, o meglio di solfuro di mercurio, poichè i granuli del sale mercuriale mostrano una colorazione bruna che De-Michele attribuisce all'azione del solfo dei tessuti sul calomelano, la reazione descritta si aveva in modo tipico costantemente; ma, quando il calomelano era già da più giorni completamente scomparso, la reazione, sia in massa che in sezione, diventava appena valutabile, fino a mancare del tutto cinque o sei giorni dopo la scomparsa del farmaco iniettato.

Questi reperti portavano De-Michele ad affermare esatta la spiegazione intuita primitivamente dallo Scarenzio sulla trasformazione locale del calomelano in sublimato.

Il tempo necessario per il completo assorbimento di tre milligrammi di calomelano nel coniglio e di uno nella cavia sarebbe di 10 a 15 giorni, e, per analogia, la trasformazione di venti centigrammi nell'uomo richiederebbe da 15 a 20 giorni; in questa lentezza di trasformazione risiederebbe, secondo De-Michele, la ragione della efficacia somma del metodo.

A completare le ricerche di De-Michele vennero più tardi quelle di Piccardi, il quale si propose di ricercare se la trasformazione del calomelano fosse dovuta semplicemente ad una reazione dell'organismo, o se ad essa prendessero parte anche gli elementi dei tessuti.

Persuasosi con opportune esperienze che i vari liquidi abitualmente usati per la sospensione del calomelano non provocano reazione apprezzabile nei tessuti (poichè anche con ricerche istologiche sul focolaio di iniezione di tali sostanze non era riuscito a dimostrare presenza di fatti infiammatori, ma solo una scarsa infiltrazione cellulare lungo il tratto percorso dall'ago), Piccardi praticò iniezioni di sospensione di calomelano a titolo vario nel peritoneo dapprima, poi nel tessuto sottocutaneo e nel tessuto muscolare di conigli.

Uccidendo gli animali a cui era stata praticata l'iniezione nella cavità peritoneale dopo un tempo vario, da qualche minuto a due o tre giorni, egli ritrovò depositati sulle pareti dell'addome o sulle anse intestinali piccoli cumuli di calomelano, i cui granuli erano tenuti strettamente riuniti da un denso essudato fibrinoso.

I cumuli, nel punto in cui aderivano all'intestino, presentavano una colorazione oscura verosimilmente prodotta dalla trasformazione del protocloruro in solfuro di mercurio per azione dell'acido solfi-

drico dell'intestino. All'esame microscopico i cumuletti risultarono formati da granuli di calomelano isolati o riuniti in gruppi, tenuti insieme da fibrina. Tanto attorno ai granuli isolati che ai piccoli ammassi esistevano numerosi leucociti, per la massima parte polinucleati. Alcuni di essi contenevano nel loro interno goccioline di olio di vaselina.

Nei conigli uccisi almeno mezz'ora dopo la iniezione, alcuni dei leucociti, tanto poli che mononucleati, contenevano inoltre uno o, di rado, più granuli di calomelano. Alcuni granuli molto grossi, che per il volume loro non potevano essere incorporati da un solo leucocito, venivano circondati completamente da tre o quattro globuli, i quali assumevano una forma allungata e ricurva in modo da costituire come un involucro cellulare attorno al granulo.

Negli animali uccisi dopo un'ora i leucociti carichi di granuli andavano aumentando, e si riscontravano non solo nelle vicinanze del focolaio, ma anche a distanza nel liquido delle parti declivi del cavo peritoneale.

Due ore dopo l'iniezione il numero dei leucociti con granuli raggiungeva il suo massimo. Dopo quattro ore invece cominciava a diminuire; dopo otto era diventato molto scarso, e dopo ventiquattro non si trovava più alcun fagocito con calomelano.

I granuli inglobati dai leucociti si mostravano circondati da un sottilissimo strato di olio di vaselina, ma l'inglobamento avveniva ugualmente anche quando si sostituiva come eccipiente all'olio di vaselina una soluzione di cloruro sodico.

Nei ganglii retrosternali e mediastinici di animali in cui già nel peritoneo si erano riscontrati leucociti con granuli, si potevano osservare, fino al secondo giorno dalla iniezione, particelle di calomelano incluse nelle cellule o libere nei seni linfatici.

Questi fatti dimostrano che i granuli di calomelano nel peritoneo si comportano fino ad un certo punto come i granuli di sostanza inerti; ma mentre per questi l'inglobamento ed il trasporto ai ganglii continua a lungo, per quelli viene a cessare rapidamente quando si inizia la trasformazione del calomelano in sublimato. I leucociti hanno cioè per il calomelano una chemiotassi positiva ed un potere fagocitico, i quali si arrestano quando nella cavità peritoneale siasi formata una quantità di bicloruro di mercurio tale da far sentire la sua azione tossica sui globuli bianchi.

Che così fosse veramente, Piccardi potè persuadersi esaminando preparati per dilacerazione al tavolo di Schultze ad una temperatura

di 37°-38° C. Riuscì allora ad osservare che, dopo mezz'ora dall'iniezione, molti leucociti, sia in vicinanza che a distanza dal calomelano, conservavano i loro movimenti ameboidei, mentre rimanevano immobili quelli che già avevano inglobato particelle del sale mercuriale. Dopo quattro ore i leucociti in movimento cominciavano a diminuire e per lo più si trovavano in punti lontani dal calomelano; quelli che lo circondavano erano tutti inerti. Dopo dodici ore tutti i leucociti erano immobili.

Da questi fatti Piccardi ha tratto la conclusione che la trasformazione del sale avvenga dapprima nell'interno dei leucociti; ben presto però il nuovo prodotto formatosi uccide gli elementi cellulari e l'ulteriore trasformazione si deve ai liquidi dell'organismo.

Quando le iniezioni, anzi che nel peritoneo, venivano praticate nel connettivo sottocutaneo o nel tessuto muscolare, le cose si presentavano diversamente. In questi casi non riuscì mai a Piccardi di dimostrare, in alcun periodo delle numerose esperienze, la possibilità nei leucociti di inglobare granuli di calomelano. Il sale deposto fra i tessuti appariva sempre circondato da accumuli di leucociti, o, nei nodi più antichi, da uno strato più o meno denso di tessuto connettivo, senza che mai un granulo di calomelano si mostrasse all'infuori del focolaio. Anche l'esame dei ganglii linfatici prossimiori dette sempre esito negativo.

Nel tessuto sottocutaneo e muscolare, i leucociti non esercitano pertanto il loro potere fagocitario e non hanno, nella trasformazione del calomelano, che una parte puramente passiva accorrendo semplicemente a circoscrivere il corpo straniero.

Questa diversità di comportamento dipende dal fatto che nel peritoneo le condizioni di circolazione sono più attive e l'assorbimento è più rapido. Nel peritoneo i globuli bianchi accorrono subito sui granuli di calomelano, li incorporano e li trasportano ai gangli anche prima che il calomelano abbia il tempo di trasformarsi in bicloruro di mercurio e di esercitare la sua azione venefica sugli elementi. Nel tessuto sottocutaneo, e specialmente nel muscolare, l'assorbimento è più lento; i leucociti impiegano un tempo maggiore ad arrivare sul calomelano, e quando vi giungono, una parte di questo è già trasformato in sublimato, cosicchè gli elementi cellulari ne restano avvelenati prima che possano esercitare la loro azione fagocitaria.

Le diligenti ricerche di Piccardi venivano poco tempo appresso confermate in ogni loro punto da Cattaneo, il quale, ripetendo le esperienze ora accennate, otteneva gli stessi identici risultati.

Bozzi invece, avendo avuto la opportunità di esaminare il liquido sanguigno, denso, filante, estratto da nodosità fluttuanti formatesi lentamente nell'uomo in seguito ad iniezioni rimaste nel cellulare sottocutaneo, ottenne un reperto diverso da quello di Piccardi. Nel liquido limpido e filante estratto colla siringa di Pravaz, e posto su un diaframma nero, Bozzi potè distinguere *esattamente i granuli di calomelano*. Nel liquido torbido e denso, ottenuto incidendo o comprimendo il focolaio, riuscì a riscontrare numerosi gruppetti di particelle di calomelano disseminati nel campo del microscopio, e molti fagociti contenenti granuli del sale mercuriale nel loro centro a modo di nucleo. Tali leucociti non erano punto disfatti, ma solo sembravano erosi alla periferia; questo aspetto dipendeva da granuli di calomelano attratti dal fagocito ed in procinto di penetrare in esso.

Recentemente la questione della trasformazione locale del calomelano in sale solubile di mercurio è stata ripresa, con concetti nuovi, dal prof. Pollacci, direttore dell'Istituto di chimica farmaceutica nella nostra Università.

Ripetendo le classiche esperienze di Miahle intorno all'azione delle soluzioni di cloruri alcalini sul calomelano, Pollacci potè dimostrare come, adoperando prodotti assolutamente puri, le soluzioni di cloruro sodico o di sale ammoniaco non arrivino, neppure se tenute alla temperatura dell'organismo umano, a disciogliere alcuna traccia di mercurio dal calomelano. Questo fatto lo portava a negare la possibilità di un'azione solvente dei cloruri sul calomelano introdotto per le vie digerenti o sotto cute, ed a ricercare un'altra soluzione del quesito che servisse a spiegare il meccanismo di assorbimento dei sali insolubili di mercurio.

E poichè egli aveva in precedenti sue ricerche trovato che nei liquidi e nei tessuti dell'organismo è diffusa una sostanza fino ad ora non ammessa che come normale componente della saliva, l'acido solfocianico, la quale avrebbe potere di reagire a contatto del calomelano, rendendolo in parte solubile, attribuì a tale sostanza la maggior influenza nei fenomeni di solubilità ed assorbimento del sale mercuriale.

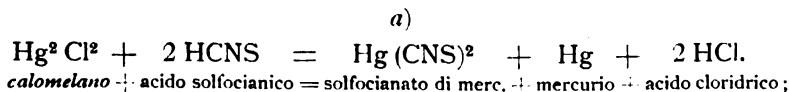
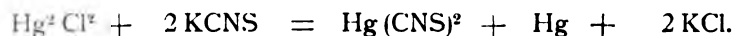
La reazione che, secondo Pollacci, avverrebbe fra calomelano ed acido solfocianico libero o combinato sotto forma di solfocianuro di potassio, tanto *in vitro* che nell'organismo, sarebbe rappresentabile colle seguenti formule:

a)

$$Hg^2Cl^2 + 2\,HCNS = Hg(CNS)^2 + Hg + 2\,HCl.$$

calomelano + acido solfocianico = solfocianato di merc. + mercurio + acido cloridrico;

b)

$$Hg^2Cl^2 + 2KCNS = Hg(CNS)^2 + Hg + 2KCl.$$

calomelano + solfoc. di potassio = solfoc. di mercurio + mercurio + cloruro di potassio.

Il calomelano, cioè, a contatto dell'acido solfocianico o di solfocianati, si trasformerebbe, per una parte in solfocianato di mercurio, rimanendo come residui della reazione mercurio metallico ed acido cloridrico o cloruri. Il solfocianato di mercurio, pur essendo poco solubile, può essere assorbito, perchè produce a contatto degli albuminoidi, dei coaguli, i quali a poco a poco sono disciolti dal cloruro di sodio che è uno dei migliori solventi del solfocianato.

La dimostrazione data dal Pollacci non manca certo di originalità. È lecito però dubitare che con essa siano definitivamente messe in luce, in modo inoppugnabile, le trasformazioni che il calomelano subisce in mezzo ai tessuti per poter essere assorbito. Certamente le esperienze di Pollacci sono valse a dimostrare come il meccanismo di assorbimento del calomelano non sia così semplice come era stato da Scarenzio supposto basandosi sulle esperienze di distinti chimici di quell'epoca. La ipotesi emessa da Scarenzio, sui dati di quanto allora ritenevasi dovesse avvenire *in vitro*, non aveva subìto in seguito alcuna efficace dimostrazione. Anche gli studi di De Michele, i quali hanno posto in sodo la graduale trasformazione del calomelano in sale solubile, non hanno menomamente provato che il sale in cui il calomelano veniva trasformandosi fosse del bicloruro o non piuttosto un altro sale di mercurio. La reazione col solfuro di ammonio, della quale De-Michele si è servito, non è per nulla affatto peculiare del sublimato corrosivo, ma è data da tutte le soluzioni di preparati mercuriali.

D'altra parte la presenza nel focolaio della iniezione di particelle di mercurio ridotto, non sta in alcun modo a favore di tale ipotesi. Come vedremo più innanzi, parlando degli ascessi e dei nodi consecutivi alle iniezioni, quasi tutti gli autori (Chotzen, Balzer, Jadassohn, Allgeyer, ecc.), ammettono che, nella parte centrale di focolai consecutivi ad iniezioni di sali insolubili, si trovino particelle di mercurio. Soltanto De-Michele interpreta i granuli nerastri trovati nei nodi esaminati come cumuli di solfuro di mercurio, e lo stesso ritiene che avvenga nel peritoneo Piccardi, per azione dell'acido solfidrico dell'intestino sul sale mercuriale iniettato.

Se pertanto la reazione che avviene nei tessuti consistesse nella trasformazione del calomelano in sublimato non vi dovrebbe essere riduzione di mercurio metallico.

Il fatto sta invece, fino ad un certo punto almeno, a suffragare l'opinione di Pollacci, perchè, come abbiamo visto, l'acido solfocianico agendo sopra il calomelano rende libero del mercurio. Pollacci stesso ha però dovuto riconoscere che, in causa di questa riduzione di mercurio metallico nel focolaio, la sua teoria non serve che a spiegare una parte dell'assorbimento. Il mercurio metallico che si forma in mezzo al nodo non può essere attaccato dall'acido solfocianico, per cui a giustificarne la scomparsa, che interviene anche per esso abbastanza sollecita, è necessario ammettere il suo assorbimento allo stato di vapori.

La spiegazione data da Pollacci è certo plausibile, ma prima che essa possa venire accolta definitivamente ha bisogno di conferma, e ciò per due motivi: in primo luogo perchè le nuove ricerche avrebbero dimostrato nell'organismo umano una quantità così rilevante di acido solfocianico (1) da sconvolgere assolutamente le idee che fin qui si sono avute sulla composizione dell'organismo e sulla tossicità dei derivati dell'acido cianidrico; in secondo luogo perchè, per quanto diligenti siano le ricerche del Pollacci, non hanno dato, secondo il mio modo di vedere almeno, la dimostrazione matematica, irrefutabile, che il sale nel quale viene trasformandosi il calomelano sia veramente del solfocianato di mercurio, ma hanno soltanto affermata la possibilità di tale trasformazione.

D'altra parte le reazioni chimiche che avvengono nel nostro organismo sono così complesse e così fine che di solito si sottraggono alla investigazione dello scienziato. Prova ne sia il fatto che, anche per riguardo all'assorbimento di tutti gli altri preparati mercuriali, per molti dei quali il problema si mostra, in apparenza almeno, più facile, non esistono che ipotesi più o meno attendibili.

Abbiamo visto come sia stato dimostrato, con ricerche dirette, che la completa trasformazione del calomelano nel focolaio di iniezione avviene in un tempo relativamente breve, e come già dopo due a tre settimane all'incirca dall'iniezione non siano più reperibili cristalli di calomelano o particelle di mercurio.

Esistono però alcune eccezioni a questa regola. In taluni casi sembra che la trasformazione o l'assorbimento del sale si arrestino completamente o si compiano con estrema lentezza per una specie

(1) La presenza dell'acido solfocianico era però già stata dimostrata nel sangue da Leared, nell'urina da Leared, da Munk, da Gscheidlen, ecc., nel latte da Musso.

di incistamento, che il deposito di calomelano viene a subire. Così Jullien potè trovare ancora, dopo diciotto mesi, del mercurio in un vecchio focolaio di iniezione di calomelano in un coniglio; Frolow ha riscontrato, dopo tre anni e mezzo, dei nodi il cui contenuto mostrava ancora la reazione del mercurio, e Krasnoglazoff ha citato un caso di ritenzione straordinariamente lunga del calomelano fra i tessuti. Un fatto analogo, che riguarda però il timolacetato di mercurio, è stato illustrato da Chotzen, il quale ha trovato dei cristalli del sale mercuriale in un nodo datante da sei anni. Una lunga permanenza del mercurio nel focolaio sembra più frequente, come dimostrano le osservazioni di Augagneur, Roth, ecc., in seguito alle iniezioni di olio grigio.

Balzer ha cercato di dare una spiegazione di questi fatti, ammettendo che l'assorbimento nel focolaio si arresti dopo qualche tempo in causa delle lesioni vasali (endovascolarite obliterante) provocate dal mercurio nelle parti periferiche del nodo. Ad ogni modo, almeno per il calomelano, si tratta di fatti eccezionali, che non possono menomamente infirmare la dimostrazione della facile trasformabilità e dell'assorbimento del rimedio, la quale è chiara e patente, ad onta che ancora recentemente un autore francese abbia voluto chiamare la iniezione di calomelano *un'eresia farmacologica.*

Eliminazione del mercurio introdotto nell'organismo per mezzo della iniezione di calomelano.

Qualunque sia la speciale reazione per la quale il calomelano iniettato nei tessuti si trasforma in un prodotto assimilabile che viene assorbito e portato in circolazione, è certo che le metamorfosi chimiche debbono essere rapide, poichè già poco tempo dopo la iniezione è possibile dimostrare il passaggio del mercurio nelle secrezioni destinate ad essere eliminate dall'organismo.

La prima dimostrazione di questo fatto è stata data da Scarenzio e Ricordi, i quali, colla siringazione del dotto di Stenone, in individui sottoposti ad iniezioni di calomelano, riuscirono fin dal 1867 a stabilire che, in un caso già dopo 24 ore, in altri nei giorni seguenti all'iniezione, si poteva riscontrare mercurio nella saliva.

Tali fatti vennero suffragati da ricerche più numerose pubblicate nella nota memoria del 1868, le quali misero in chiaro come traccie di mercurio fossero rilevabili nella saliva in generale dal terzo al sesto e settimo giorno dopo l'iniezione.

Queste ricerche di Scarenzio e Ricordi erano intese a disarmare gli oppositori, che nei primi tempi di introduzione del metodo si erano levati contro di esso, negando la possibilità della trasformazione e quindi dell'assorbimento del calomelano. A questo scopo servivano pure le esperienze di Sakowsky, il quale aveva potuto, nei conigli, determinare la morte con fenomeni di intossicazione mercuriale dopo l'iniezione di 20 centigr. di calomelano a dosi frazionate, nello spazio di due o tre giorni, e quelle di Joly e Francquy, che erano riusciti a constatare la presenza di mercurio nelle urine dopo l'iniezione di calomelano.

Con metodi più perfezionati di ricerca del mercurio fu in seguito dimostrato che l'inizio della eliminazione del calomelano è ancora più rapido di quello che avevano supposto Scarenzio e Ricordi.

Così Landsberg poteva dimostrare che nelle prime 24 ore dalla iniezione il mercurio passa nelle urine. La quantità eliminata aumenta nei giorni successivi, giungendo, dal terzo al quinto giorno, ad un *maximum* che non può essere aumentato, secondo Landsberg, con nuove iniezioni. La durata del periodo di eliminazione è sempre lunga; in un caso ancora dopo dieci mesi sarebbe stato possibile riscontrare mercurio nelle urine.

Anche Welander potè rilevare nelle urine presenza di mercurio nel giorno seguente a quello in cui era stata praticata una iniezione di calomelano; la reazione riuscì positiva in ben trentadue osservazioni successive. Secondo Welander però la quantità di mercurio eliminata per le urine è direttamente proporzionale a quella del mercurio introdotto colle iniezioni, e superiore a quella che si riscontra in seguito ad altri metodi di mercurializzazione.

Winternitz in un accuratissimo lavoro, pubblicato nel 1889, nel quale ha studiato con esperienze comparative l'eliminazione del mercurio secondo le varie forme sotto cui viene introdotto nell'organismo, ha fatto oggetto di speciali ricerche quantitative la eliminazione del mercurio dopo l'iniezione di calomelano.

Egli ha riscontrato che in individui, a cui è stata praticata una sola iniezione di calomelano sospeso in olio di vaselina in dose tale da corrispondere a gr. 0,037 di mercurio, la quantità giornalmente eliminata per le urine oscillava intorno a gr. 0,00012; in un individuo invece, nel quale in tre riprese erano stati introdotti nell'organismo, per mezzo delle stesse iniezioni, gr. 0,101 di mercurio, dose che aveva determinato una grave stomatite, la quantità di metallo eliminata saliva a gr. 0,0016 *pro die*.

Usando invece la formula di Lang (*Calomellanolin*), la dose di mercurio eliminata quotidianamente oscillava tra gr. 0,0016 (dopo una sola iniezione corrispondente a gr. 0,111 di mercurio) e gr. 0,0085 (dopo quattro iniezioni con una somma di calomelano pari a gr. 0,444 di mercurio).

Anche secondo Winternitz la reazione del mercurio è percettibile nell'urina ancora lungo tempo dopo le iniezioni di calomelano. In un caso, nel quale in quinta giornata dopo una iniezione di calomelano (formola di Lang gr. 0,111 di mercurio) la quantità di metallo eliminata era di gr. 0,0016 per giorno, potè riscontrare ancora, dopo trenta a trentatrè giorni, gr. 0,0008, ed al quarantacinquesimo giorno gr. 0,00017 di mercurio nelle urine. In un altro caso, dopo due iniezioni, ne trovò al quarantanovesimo giorno gr. 0,00032.

Comparando l'eliminazione del mercurio in seguito ad iniezioni di calomelano con quella che succede ad iniezioni di altri sali insolubili, trovò che col salicilato di mercurio si può portare in circolazione nell'unità di tempo una quantità di mercurio più rilevante che col calomelano; ma l'azione di quest'ultimo è più duratura. Dopo iniezioni di salicilato di mercurio la quantità di mercurio eliminata nella seconda settimana può oltrepassare gli 8 mgr., ma nella terza settimana cade a 3 mgr.; col calomelano invece arriva appena a 4 mgr. nella seconda settimana, ma si porta a 6 mgr. nella terza.

Ricerche sull'assorbimento e sulla eliminazione del mercurio in seguito all'iniezione di calomelano furono compiute anche nella Clinica di Pavia dal dott. Massazza, il quale, usando il metodo sensibilissimo del dott. Brugnatelli (modificazione del metodo di Barfoëd), potè dimostrare che già due ore dopo l'iniezione inframuscolare di 5 a 10 centigr. di calomelano si trovano traccie di mercurio nelle urine, e dopo quattro nella saliva. La eliminazione del rimedio dura per parecchi mesi. Esperienze di confronto col sublimato misero in evidenza una maggior rapidità di assorbimento di questo sale, ma anche una maggior facilità di eliminazione, in quanto che già al decimo giorno la reazione non si poteva più ottenere sui liquidi di secrezione.

Anche Nicolich ha sorpreso le presenza del mercurio, nelle urine 2 a 3 ore, nella saliva 4 a 5 ore dopo l'iniezione di calomelano.

Oltre che per i prodotti di secrezione fin qui accennati, urina e saliva, la possibilità di eliminazione del mercurio fu dimostrata

anche per il latte. Jullien riusciva a svelare la presenza del metallo nella secrezione mammaria dopo 5 ore dalla iniezione.

Voglio ricordare ancora in questo punto le esperienze di Rampoldi, che dopo l'iniezione di calomelano alla tempia otteneva reazione positiva per il mercurio nell'umor acqueo dell'occhio.

In generale pertanto le ricerche sperimentali concordano nello stabilire che la eliminazione del mercurio in seguito alle iniezioni di calomelano inizia rapidamente, poche ore dopo la introduzione del rimedio nell'organismo, e si prolunga per uno spazio di tempo notevolmente lungo, che da qualche mese può arrivare, secondo alcuni, ad un anno.

Questi fatti servono, da una parte a spiegare la rapidità di azione clinicamente riconosciuta alla iniezione di calomelano, dall'altra a darci ragione degli effetti intensi e duraturi che con essa si ottengono. Il concetto che guidava i primi tentativi di Scarenzio, di dotare cioè l'organismo di una specie di serbatoio dal quale gradatamente e secondo il bisogno partisse la quantità necessaria di rimedio, ha ricevuto dalle ricerche suesposte una piena conferma.

Secondo alcuni autori, ed in ispecial modo secondo il Landsberg, la quantità di mercurio che viene eliminandosi, una volta raggiunto un certo grado, non potrebbe essere aumentata neppure praticando nuove iniezioni. Questo fatto non è però confermato dalle ricerche di Welander nè da quelle di Winternitz, il quale ha visto aumentare col numero delle iniezioni la cifra segnante la eliminazione giornaliera; come non lo è dalla pratica, la quale dimostra che le iniezioni ad alte dosi o ripetute a periodi troppo avvicinati, possono causare disturbi gravi negli organi secretori, ed in ispecial modo nel rene, per la soverchia quantità di mercurio ad essi portata dalla circolazione.

Dalle ricerche dei vari sperimentatori, ed in particolar modo da quelle del Winternitz, noi possiamo trarre dei dati per stabilire l'intervallo che deve correre fra l'una e l'altra iniezione. Noi abbiamo visto infatti come, anche praticando un'unica iniezione di calomelano, dopo trenta giorni la quantità di mercurio eliminata per le urine rappresenti ancora la metà della quantità massima a cui si arriva sul finire della prima settimana, e come solo in seguito si verifichi una rapida diminuzione. È questa la miglior prova della necessità di non avvicinare soverchiamente i limiti di tempo entro i quali la iniezione devesi praticare, e la miglior giustificazione del sistema seguito nella Clinica del prof. Scarenzio di praticare, salvo imperiose

indicazioni, le iniezioni di 10 centigr. a distanza di 15 giorni, e quelle di 5 a distanza di 10-12-15 giorni. In questo modo si eviterà sicuramente ogni accumulò dannoso del farmaco nell'organismo, e si ovvierà ad ogni pericolo di intossicazione, che non dipenda da una idiosincrasia troppo spiccata per il mercurio.

Influenza di cure iodiche concomitanti sull'assorbimento e sulla eliminazione del mercurio.

La quantità di mercurio che va assorbendosi ed eliminandosi in seguito alle iniezioni non è, nè potrebbe essere, costante. I fattori che possono determinare delle variazioni sono numerosissimi; di questi alcuni sono insiti nell'organismo stesso, altri riconoscono cause estranee. Tra questi ultimi è da prendere in particolare considerazione la somministrazione di preparati iodici fatta contemporaneamente alle iniezioni di calomelano.

Neisser, Kopp e Chotzen affermano che la cura con ioduro di potassio non ha alcuna influenza nè sull'azione dell'iniezione nè sui fenomeni locali, e dello stesso parere si mostra anche Jullien.

Secondo F. Lesser invece l'iodio, che vien portato in circolazione, a contatto del calomelano formerebbe un ioduro di mercurio irritante. Così, somministrando ioduro di potassio ad individui a cui è stata praticata la iniezione di calomelano, possono sopravvenire violenti dolori nel punto iniettato. Duhot, in un sifilitico che aveva sopportato senza inconvenienti altre tre cure di calomelano, vide insorgere dolori vivissimi e formarsi un ascesso nel punto della iniezione quando volle associare alla iniezione una cura iodica.

Che i preparati iodici abbiano influenza sulla eliminazione del mercurio, lo dimostrano le esperienze di Winternitz, il quale in un caso vide elevarsi da gr. 0,0001 a gr. 0,00017 la quantità giornaliera di mercurio eliminata, dopo la ingestione di 3 gr. *pro die* di ioduro potassico; in un altro la eliminazione quotidiana raggiungere gr. 0,00028 dopo una dose di calomelano identica a quella del caso precedente e la somministrazione di 2 gr. di ioduro potassico *pro die*, e portarsi a gr. 0,0008 dopo una seconda iniezione, a gr. 0,0043 dopo una terza, a gr. 0,0085 dopo una quarta, continuando sempre l'uso dell'ioduro.

Un acceleramento nell'assorbimento del calomelano in seguito a somministrazione di preparati iodici è stato pure verificato da De Michele.

Esaminando istologicamente nodi da iniezione di calomelano in animali, a cui veniva propinato ioduro di potassio, De-Michele riscontrò una scomparsa più rapida delle particelle di calomelano, che negli animali non sottoposti all'uso di ioduro. Nello stesso tempo rimarcò che nei primi i fenomeni di intossicazione insorgevano più rapidamente.

Queste ricerche sperimentali vengono in appoggio alla pratica seguita dal prof. Scarenzio, il quale da lunghissimo tempo non usa, fuor che in casi speciali, somministrare preparati iodici nel corso di cure con iniezioni di calomelano.

Capitolo IV.

Azione del calomelano.

Gli studi diretti a spiegare l'azione del calomelano nell'organismo non sono numerosi. Tale azione del resto si identifica nei suoi tratti principali, per quanto almeno è presumibile, quasi completamente con quella degli altri preparati mercuriali, ed io credo non entri nel cômpito che mi sono assunto il trattare in questo lavoro la questione generale dell'azione del mercurio, ed il riportare le opinioni tuttora controverse e non risolventi in modo definitivo la questione, che in argomento sono professate.

Ricorderò soltanto, per il dato storico, che fin dal 1871 il dottor Mora ha cercato di sorprendere le fasi regressive di un tumore gommoso in individuo sottoposto alle iniezioni di calomelano, esaminando istologicamente frammenti della gomma tanto prima che dopo l'iniezione. Nel secondo esame, praticato sei giorni dopo l'inizio della cura, trovò " *più abbondante e più granulosa la sostanza fondamentale e quantità di nuclei assai più scarsa che prima della iniezione* ". Per cui concluse che " *le iniezioni di calomelano portano rapidamente la loro azione sugli elementi costitutivi o racchiudenti il germe della sifilide, levando celeremente da radice l'infezione* ".

Un'azione diretta, specifica, contro l'agente patogeno della sifilide non viene riconosciuta invece da Scarenzio alla iniezione di calomelano, come non la è quasi universalmente per il mercurio in generale. Scarenzio ammette che la iniezione influisca sugli organi secretorii " *stimolandoli e rinvigorendoli nelle loro funzioni, onde coll'aumento dei loro secreti eliminino anche il veleno che tuttora circola nel sangue, come avviene nella sifilide congestizia, e guariscano anche la gommosa, dopo aver favorita la naturale metamorfosi dei prodotti di essa* ".

Non credo inutile accennare in questo punto alle ricerche di Radaeli e di Verrotti sul sangue di sifilitici, alcuni dei quali sotto-

posti a cura col calomelano. Di questi due autori, che hanno diligentemente ricercato, oltre che l'azione deleteria della lue sul sangue, l'effetto ricostituente della cura mercuriale, il Radaeli non accenna a differenze di azione tra il calomelano e gli altri preparati mercuriali, il Verrotti invece ammette che la fase di rigenerazione sanguigna sia più manifesta e più rapida colle iniezioni di calomelano che non con quelle di sublimato, avendo talvolta osservato che le modificazioni rigenerative del sangue sono, già nei primi giorni successivi alla prima iniezione di calomelano, uguali a quelle che colle iniezioni di sublimato sogliono intervenire solo più tardi. Per converso la fase tossica iniziale, quella cioè che tien dietro immediatamente alla iniezione, è parsa talora più intensa coll'uso del calomelano che con quello del sublimato. Negli individui non sifilitici, nei quali la cura mercuriale ha un'azione costantemente e progressivamente deleteria sul sangue, le iniezioni di calomelano riescirebbero più deglobulizzanti che non quelle di sublimato.

La rapidità con cui il calomelano influisce sulle modificazioni della crasi sanguigna nei sifilitici fa ritenere a Verrotti che esso sia il preparato mercuriale da preferirsi, quando si abbia in animo di fare la diagnosi terapeutica ematologica di una affezione di dubbia natura, quando cioè si voglia, anzi che attendere il responso dalle modificazioni macroscopiche che le lesioni vanno subendo in seguito alla cura, anticipare il giudizio basandosi sul reperto dell'esame del sangue. Usando la iniezione di calomelano è infatti possibile arrivare alla diagnosi differenziale già al 4° giorno dall'inizio della cura, in un momento cioè in cui le lesioni non offrono alcun criterio che possa servire a questo scopo.

Il comportamento dei globuli bianchi nei sifilitici sottoposti alle iniezioni di calomelano è stato studiato dal Gentil, il quale ha riscontrato che, mentre sotto l'influenza della sifilide vi è nel sangue una leucocitosi dovuta ad aumento nella proporzione dei linfociti, con diminuzione dei polinucleari, l'azione della iniezione di calomelano, pur lasciando persistere la leucocitosi, induce una diminuzione nel numero dei linfociti ed un corrispondente aumento nella proporzione dei polinucleati, più attivi dal punto di vista della reazione difensiva dell'organismo.

Ma se oscuro riesce il meccanismo di azione dei mercuriali in generale e delle iniezioni di calomelano in particolare, è indiscutibile che queste rappresentano il più energico mezzo che oggigiorno possediamo contro le manifestazioni della sifilide.

Questo fatto è riconosciuto dalla quasi universalità degli autori che hanno sperimentato la iniezione di calomelano, e tanto da coloro che ne hanno fatto il metodo di elezione nella cura della sifilide, quanto da quelli che la vogliono soltanto riserbata alle manifestazioni gravi, ribelli agli altri tentativi terapeutici.

Ma a che è dovuta questa superiorità del calomelano sugli altri preparati mercuriali? A spiegarla non vi sono che delle ipotesi. Secondo alcuni autori, ad esempio Watraszewski, Klotz, Leredde, Levy-Bing, l'efficacia terapeutica di un composto mercuriale dipenderebbe unicamente dalla quantità di mercurio che esso contiene. E certamente ammettendo che il mercurio sia, come è realmente, lo specifico, se non della sifilide, delle manifestazioni sifilitiche, tale opinione prende le migliori parvenze di cosa reale e vera. Ma nel fatto, pur riconoscendo che la ricchezza in mercurio è uno dei punti fondamentali da prendere in considerazione, e che le altre sostanze che entrano in combinazione col mercurio per formare i vari sali solubili od insolubili non sono dotate di alcun potere farmacologico contro la lue, non si può negare che differenze nella rapidità o nella intensità della azione esistano tra i vari preparati mercuriali, anche all'infuori del contenuto in mercurio. Se tali differenze siano dovute alla maggiore o minore facilità di assorbimento, alla più o meno rapida trasformabilità in prodotti solubili, o, come altri opinano, in mercurio metallico, è difficile dimostrarlo. Scarenzio ha ritenuto che l'azione intensa del calomelano fosse legata alla graduale e lenta trasformazione del protocloruro immesso fra i tessuti, trasformazione graduale e lenta che permette un assorbimento proporzionato ai bisogni dell'organismo; e dello stesso parere si sono mostrati Kopp e De Michele, il quale ultimo si è basato sulla dimostrazione sperimentale della lunga permanenza del mercurio nel focolaio.

Un'altra ipotesi faceva dipendere invece la maggiore attività della iniezione di calomelano dal fatto che il sublimato, formantesi nel focolaio per azione dei cloruri dell'organismo, veniva a trovarsi nelle stesse condizioni, se ciò è ammissibile, di un corpo allo stato nascente. Ora, come si ammette generalmente in molti corpi allo stato nascente un'azione terapeutica più efficace, doveva attribuirsi al sublimato formatosi nell'organismo una uguale proprietà.

Delle due ipotesi certo è preferibile la prima. Essa vale a spiegare la superiorità dei preparati insolubili in generale sui solubili, i quali, come rapidamente si assorbono, facilmente si eliminano dal-

l'organismo. Anche contro di essa però si può obbiettare che preparati il cui assorbimento, come è sperimentalmente provato, si fa più lentamente che non quello del calomelano, e cioè le varie forme di olio grigio, non sono dotati di una azione così energica come il protocloruro di mercurio.

Ciò dimostra che anch'essa non vale a darci una spiegazione sufficiente di quello che, come abbiamo visto, è un fatto praticamente dimostrato ed accettato come tale dalla maggioranza dei sifilografi.

Se io dovessi passare in completa rassegna i risultati ottenuti da numerosissimi sperimentatori colle iniezioni di calomelano, dovrei occupare non poche pagine in una enumerazione, la quale non presenterebbe che uno scarso interesse, poichè circa gli effetti del metodo Scarenzio vi è tra gli autori un accordo quasi del tutto perfetto; ed il mio lavoro non riuscirebbe in questo punto che un duplicato della rivista bibliografica, che io farò seguire come chiusa al volume. Mi basterà ricordare che, se sconsigliate da molti, specialmente nei primi periodi quando la tecnica non aveva ancor subìto alcun perfezionamento, lo furono esclusivamente per il timore di complicazioni locali o generali, e non per una riconosciuta mancanza di efficacia nella azione, tanto che anche coloro, e furono la maggioranza, che non vollero usarle come metodo di cura abituale della sifilide, le indicarono come *extrema ratio* là dove gli altri rimedii avevano fallito.

Pur tuttavia non posso tralasciare di occuparmi di quei casi, nei quali la efficacia della iniezione di calomelano è stata maggiormente vantata. Sembrandomi che essi meritino una particolare trattazione, ne farò il tema di alcuni brevi capitoli.

L'INIEZIONE DI CALOMELANO

NELLA CURA PRECOCE DELLA SIFILIDE.

Le discussioni sulla opportunità o meno di iniziare la cura della sifilide nel primo periodo della malattia, quando cioè esiste soltanto la lesione iniziale e non sono ancora comparsi i fenomeni generali (così detto periodo di seconda incubazione), per quanto agitate da lunghissimo tempo, non hanno ancora portato ad una definitiva conclusione.

La questione sembrava, dopo le classiche esperienze del Diday, risolta completamente a favore di coloro che pensavano non doversi intervenire colla cura generale se non all'iniziare delle manifestazioni secondarie, quando, per la applicazione di nuovi energici mezzi alla terapia antisifilitica, è stata rimessa sul tappeto.

La intensità di azione dimostrata dalla iniezione di calomelano contro le più svariate manifestazioni della sifilide ha indotto Jullien a riprendere, col sussidio potente del nuovo metodo, i tentativi di cura precoce della lue.

Contro i fenomeni primitivi della sifilide la iniezione di calomelano era stata però già da tempo, e con vario esito, usata.

Così, p. es., già nel 1870 Ragazzoni e Appiani hanno affermato che " *nessun vantaggio ha l'iniezione di calomelano in confronto degli altri preparati idrargirici sul tempo occorribile alla guarigione degli accidenti primitivi. Sta parimenti il fatto che anche colle iniezioni ipodermiche, se è guarito localmente l'accidente primitivo, non è tolta la diatesi e quindi la sicura comparsa di forme generali* ".

Kölliker asserisce di aver ricavato buoni effetti dall'uso ipodermico del calomelano nelle forme iniziali, mentre per contrario Haudring non gli riconosce alcuna efficacia in tale periodo.

Quest'ultimo parere è diviso dal Neumann, il quale attesta che la cura col calomelano, intrapresa quando esiste solo il sifiloma iniziale, non vale a prevenire lo sviluppo dei fenomeni secondari, ma solo a ritardarli; essi compaiono già nella decima settimana, mentre colle frizioni di unguento cinereo possono essere protratti di vari mesi.

Anche Kopp e Chotzen dichiarano di non essere riusciti in undici casi, nei quali intervennero nel periodo primitivo, a impedire la comparsa dei fenomeni generali, pur ammettendo di non aver elementi per stabilire se le iniezioni abbiano influenzato più o meno favorevolmente il corso ulteriore della infezione.

Occorre ricordare ancora a questo proposito le esperienze di Bronson, il quale ha tentato la cura abortiva della sifilide iniettando il calomelano in seno al sifiloma ed alle ghiandole concomitanti.

Ma il merito di aver disciplinata e strenuamente difesa la terapia detta, con vocabolo non soverchiamente proprio, precoce della sifilide spetta intieramente a Jullien.

Già nel 1891 l'illustre sifilografo francese aveva consigliato di ricorrere, nei casi in cui era impossibile praticare la excisione del sifi-

loma, alle iniezioni di calomelano. Così operando egli aveva potuto in due casi evitare la insorgenza dei fenomeni secondari con una sola iniezione. Rimarcava allora come di solito dopo la prima iniezione le glandole linfatiche iperplastiche si rendessero tumide, ed interpretava tale fatto come una dimostrazione della localizzazione del mercurio nelle ghiandole.

Ritornando nel 1894 sull'argomento, forte di una esperienza abbastanza lunga, riaffermava la utilità della cura precoce e ne dettava le modalità. Una volta accertata la diagnosi di sifiloma iniziale non bisogna frapporre indugio nel praticare le iniezioni di calomelano. Queste van fatte alla dose di centigrammi 10 (nei soggetti deboli di 5 ad 8 centigr.), con intervallo di quindici giorni nei primi due mesi, di venti, venticinque, trenta giorni in seguito. Soltanto dopo il sesto mese si può ricorrere a cure più blande. Un primo risultato è la cicatrizzazione rapida del fenomeno primitivo. I fenomeni secondari possono mancare del tutto, sì che anche seguendo scrupolosamente il malato per il corso di mesi e di anni non è dato talora riscontrare traccia alcuna di manifestazioni sifilitiche. Nei casi in cui i fenomeni generali compaiono sono costantemente ritardati nel loro sviluppo; non è che nel corso del secondo, terzo o quarto mese, che si possono trovare sulla mucosa della bocca e delle fauci placche affatto superficiali, o, sulla cute, eruzioni abortive, ad elementi discreti.

Perchè la cura riesca meglio efficace è necessario che venga cominciata non oltre la terza settimana dalla comparsa del sifiloma. In queste condizioni si può sperare di sradicare veramente l'infezione, tanto che è lecito parlare di un *calomel abortif*; ma anche là dove l'infezione non è soppressa si riesce ad ottenerne una attenuazione.

Contemporaneamente allo Jullien, Mannino rendeva conto di alcuni suoi tentativi di cura della sifilide nel periodo primitivo, nei quali aveva seguìto lo stesso concetto e, presso a poco, le stesse modalità.

I risultati da quest'ultimo autore ottenuti sono ancora più rilevanti di quelli riferiti da Jullien.

Secondo Mannino, seguendo nella cura determinate norme, si avrebbe la certezza quasi completa di veder abortire l'infezione. Per raggiungere questo scopo è necessario continuare le iniezioni di calomelano per 8 a 10 mesi, praticando le prime otto ogni quindici giorni, le tre o quattro seguenti ogni venti giorni, le ultime una

per ciascun mese. Dopo due mesi di cura iodica vanno riprese per due o tre mesi le iniezioni; indi, dopo una breve sosta ed una nuova somministrazione di iodio, va continuata la mercurializzazione dell'organismo con preparati idrargirici introdotti per via gastrica o epidermica.

Così facendo si ottiene la rapida cicatrizzazione del sifiloma; le ghiandole linfatiche iperplastiche prossime al focolaio primitivo rimangono stazionarie per un paio di mesi; poi cominciano a diminuire di volume, e verso il terzo o quarto mese si riducono alle condizioni normali. Le ghiandole linfatiche lontane dal focolaio e non ancora ingrossate al momento della cura non mostrano traccia di reazione; ingorghi ghiandolari non compaiono se non quando la cura viene intempestivamente interrotta; lo stesso dicasi delle manifestazioni secondarie che restano soppresse. Lo stato generale dell'infermo scade un po' dopo la prima iniezione per il fatto stesso della cura; ma dopo quindici o venti giorni subentra un periodo di benessere ininterrotto.

Il metodo preconizzato da Jullien e Mannino fu ed è tuttora seguìto con vantaggi notevoli da Nicolich, da Franceschini, da Bozzi e da altri distinti pratici.

Uscirei dal còmpito che mi sono prefisso se entrassi a discutere della utilità di iniziare la cura antisifilitica piuttosto nel periodo primitivo che al principio del secondario. Non riporterò pertanto gli argomenti essenzialmente pratici o sperimentali, che dall'una parte e dall'altra sono stati addotti a sostegno delle due diverse tesi. Mi limiterò alla considerazione che, se una cura generale abortiva della sifilide è possibile, o una precoce consigliabile, sarà soltanto coi mezzi più energici di mercurializzazione che potrà e dovrà essere praticata.

Tra questi, assieme alla iniezione endovenosa di sublimato, che in mano a Tommasoli avrebbe dato sorprendenti risultati, va posta in prima linea la iniezione di calomelano. Il prof. Scarenzio è un sostenitore convinto della necessità di un intervento pronto non appena accertata la diagnosi di forma sifilitica iniziale. Nella clinica e nel dispensario celtico, in cui fin dal 1898 vien praticata la cura precoce, egli ha ottenuto risultati notevoli, arrivando molte volte a impedire ulteriori manifestazioni della malattia, ed in ogni altro caso ad attenuarle; dei sifilitici così curati nessuno è ritornato in osservazione, nonostante il lungo lasso di tempo oramai trascorso, con fenomeni di sifilide terziaria.

Scarenzio insiste inoltre sul fatto che la iniezione di calomelano viene ad acquistare in questo modo, specialmente nella pratica di ambulatorio, un'importanza profilattica, perchè vale a sterilizzare una delle fonti più cospicue del contagio.

Questi fatti dimostrano che, se vi è un metodo il quale si presti per la cura precoce della sifilide, è senza dubbio la iniezione di calomelano, e ad essa possono con fiducia ricorrere i pratici, fino a che almeno non sia provato, ciò che, a giudicare almeno con dati tecnici, sembra poco probabile, che i mezzi di distruzione locale del virus sifilitico, quali quelli proposti da Mannino e più specialmente da Levi e da Holländer, rispondono alle speranze in essi riposte da coloro che li hanno preconizzati.

L'iniezione di calomelano nella sifilide terziaria e quale mezzo di diagnosi differenziale.

La utilità della iniezione di calomelano contro le manifestazioni gommose della sifilide è stata dimostrata già nei primi tentativi fatti da Scarenzio. Cinque delle otto osservazioni pubblicate nella memoria del 1864, compresa la prima, riguardano infatti casi di sifilide terziaria (gomme cutanee ed ossee). Nuove osservazioni favorevoli venivano riportate in seguito da Scarenzio e Ricordi, da Previtali (gomme cutanee ed esostosi), da Padova (una gomma della lingua ed una del palato osseo), da Mora, da Pirocchi e Porlezza (gomme del sistema osseo, del fegato, cerebrali), ancora da Scarenzio (gomme cerebrali), da Tizzoni, il quale ha rimarcato con giusto criterio che " *le forme sifilitiche che guariscono più presto colle iniezioni di calomelano sono le forme più lontane dalle lesioni iniziali* ", da Kölliker, e da altri.

Di fronte a questi fatti comprovanti la efficacia del calomelano contro la sifilide gommosa non si elevavano che isolate voci contradditorie.

Così Sigmund asseriva che il metodo Scarenzio non gli aveva dato che risultati minimi in casi di sifilide gommosa cutanea e viscerale e nella cachessia sifilitica; più tardi Lang dichiarava che la iniezione di calomelano era meno efficace, nella sifilide terziaria, dell'ioduro di potassio, e Leloir e Tavernier le negavano ogni azione contro le manifestazioni gommose.

Quanto questi giudizi fossero infondati valsero a dimostrarlo specialmente le numerosissime osservazioni (113) di Smirnoff. Dai

primi tentativi eseguiti nel 1882 su individui con manifestazioni di sifilide terziaria Smirnoff aveva tratto la convinzione che “ *tutte le lesioni che non venivano guarite dalla iniezione di calomelano resistevano agli altri metodi curativi, mentre al contrario potevano essere ancora tentate le iniezioni con speranza di successo in molti dei casi in cui le frizioni s'erano mostrate impotenti* „. In questa convinzione lo rafforzò la vasta esperienza fatta negli anni successivi, cosicchè egli potè affermare recisamente nel 1886 che “ *di tutte le cure mercuriali della sifilide terziaria la più efficace, e nello stesso tempo la meno disagevole pel malato, è la iniezione di calomelano* „.

Per essa esisterebbe una sola controindicazione, se così può chiamarsi, nei casi di periostiti già ribelli ad altri preparati idrargirici, per i quali l'ioduro di potassio è il rimedio sovrano. All'infuori di questa limitazione il calomelano varrebbe da solo, o, più raramente, unito ai preparati iodici, a guarire le manifestazioni terziarie.

Coi perfezionamenti apportati alla tecnica del metodo l'uso della iniezione di calomelano si è venuto generalizzando contro le forme terziarie, come quelle che per la gravità loro richiedono un intervento pronto ed energico. Fra i casi di guarigioni rapide e complete, talvolta meravigliose, di cui la letteratura abbonda copiosamente, non citerò che alcuni di quelli che in questo momento si presentano alla mia memoria.

Ricorderò le osservazioni di Leser riguardanti casi di perforazioni del palato e forme cerebrali, di Pellegrini, di Just Navarre, di Feulard, di Portalier, riferentisi queste ultime a casi di glossiti terziarie, nelle quali la iniezione di calomelano non solo apportava sollievo quasi istantaneo delle sofferenze, ma la scomparsa rapida e completa della gomma, a casi di arterite cerebrale, a casi di sifilide maligna precoce, che già avevano resistito ad intense cure interne.

Nè dimenticherò quelle numerosissime di Jullien, il quale ha saputo guarire colla iniezione di calomelano gravissimi sifilodermi ulcero-gommosi ribelli a tutte le altre risorse dell'arte, gomme linguali e laringee, polmonari, ossee, affezioni luetiche del sistema nervoso; di Thibierge; di Nicolich, che ha dimostrata la impareggiabile attività del metodo Scarenzio contro produzioni gommose delle ossa, dei testicoli, del fegato; di Keller che ne ha ricavati effetti sorprendenti in forme di emiplegia da sifilide ereditaria, in casi di sifilide renale con attacchi uremici, in casi gravissimi di cachessia sifilitica con gomme ossee, gomme del fegato, ecc.

Accennerò ancora ai meravigliosi risultati, che sono stati ottenuti nella pratica laringologica da Masini, da Brugnatelli, da Poli, da Mendel, da Mosca, da Keller, i quali in casi di gravi laringiti gommose sono riusciti a salvare i pazienti dalla soffocazione, in grazia dell'azione rapidissima del calomelano.

La rapidità di azione costituisce uno dei vantaggi principali per cui il metodo ha potuto avere larghissima applicazione nei casi in cui trattasi di stabilire con certezza assoluta una diagnosi differenziale tra lesioni sifilitiche, quasi sempre di natura gommosa, ed affezioni di indole diversa.

Questa proprietà, che il calomelano possiede in modo veramente insuperabile, è stata già da lungo tempo sfruttata dai pratici. Già nel 1874, infatti, Stefanini esaltava l'importanza della iniezione di calomelano quale mezzo di diagnosi differenziale, basandosi sopra un caso di vasta ulcerazione del palato molle in una ragazza, in cui mancava ogni commemorativo di sifilide, ma nella quale la natura della lesione veniva chiarita dalla guarigione completa ottenuta con quattro iniezioni di 3 centigr. l'una.

Poco appresso (1875) Pagello confermava l'affermazione di Stefanini, riuscendo a guarire col calomelano la recidiva di un tumore della guancia giudicato prima per un epitelioma, e come tale operato.

L'efficacia del metodo Scarenzio in questo campo speciale veniva più tardi esaltata da Smirnoff, da Rousanoff, da Koster, da White, da Houlky Bey, da Feulard e da altri.

Ma è a Jullien che spetta il vanto di aver richiamata anche su questo punto la generale attenzione.

In un lavoro pubblicato nel 1892, sulla scorta di due casi di tumori gommosi della lingua ribelli ad altre cure mercuriali e iodiche, e scomparse in breve volgere di tempo colla iniezione di calomelano, egli dimostra la necessità di ricorrere a questo semplicissimo ed innocuo mezzo ogni qual volta il dubbio anche più lontano possa sorgere sulla natura di una lesione chirurgica. Allorquando un responso rapido e sicuro si imponga nella indicazione di un atto operatorio, il metodo Scarenzio deve avere sopra ogni altro la preferenza, poichè con esso “ *la diagnosi terapeutica della sifilide è chiaramente decisa in otto giorni, ed in caso di insuccesso non viene in alcun modo ostacolata la operazione necessaria, nè complicato il decorso post-operatorio* „.

La verità di queste conclusioni dello Jullien veniva assodata

dalle osservazioni cliniche di Nicolich, il quale in tre giorni trovavasi in grado di giudicare la natura sifilitica di un tumore della lingua diagnosticato come maligno, e in breve tempo guariva una tumefazione del ginocchio simulante una neoplasia maligna; di Mauriac, il quale poteva decidere in settima giornata dalla iniezione della natura sifilitica di due casi di neoplasia della lingua con concomitanza di ghiandole iperplastiche nella regione sottomascellare; di Soffiantini, che correggeva un errore diagnostico guarendo con due iniezioni una tumefazione del solco balano prepuziale ritenuta come un epitelioma, e modificava il giudizio prima emesso su una lesione richiamante completamente il lupus tubercolare, osservandone il miglioramento rapido dopo una sola iniezione; di Malacrida, che giudicava come manifestazioni di antica lue un preteso epitelioma della lingua ed una affezione simulante un gonartrocace tubercolare, ottenendone la scomparsa con pochi centigrammi di calomelano; di Portalier, il quale riusciva per questa via alla diagnosi di sifilide in un caso di antica piaga al labbro ed al mento, giudicata, in modo quasi assoluto, di natura epiteliale; di Fournier, che otteneva con poche iniezioni un rapido responso positivo al dubbio insorto circa l'essenza di tumori della lingua, che tutti i caratteri tendevano a far ritenere come neoplasie maligne; di Sangregorio, che chiariva la natura di una emiplegia con due sole iniezioni di pochi centigrammi; di Keller che riusciva a stabilire con poche iniezioni l'origine sifilitica di un caso di lupus, di un caso di perforazione del palato osseo, di un caso di epilessia jacksoniana.

Scarenzio, il quale fino dal 1887 aveva, con pochissime iniezioni di calomelano, determinata la guarigione di un tumore ulcerato della lingua, per il quale era stata dai chirurgi proposta l'amputazione della parte, e di una gomma non ulcerata a caratteri non ben definiti, ed aveva visto in seguito migliorare rapidamente una infiltrazione neoplastica d'aspetto maligno pur essa della lingua, e guarire completamente due altre affezioni analoghe, ha riassunto in una pubblicazione fatta nel 1898 i casi precedenti, aggiungendovi otto nuove osservazioni (periostite dello sterno e dell'acromion; carie del frontale, cheratite sinistra con prolasso irideo e gangrena dello scroto e del testicolo destro; carie del mascellare superiore e del manubrio dello sterno; eruzione papulosa; adenoma sottomascellare; tumore del margine della lingua; neoplasia del fegato associata a tumore della clavicola ed a tumefazione elastica della regione parietale attraversante la scatola ossea; eruzione li-

chenoide), nelle quali esisteva soltanto un lieve dubbio sulla dipendenza delle lesioni da infezione celtica pregressa, o non era in alcun modo incriminabile, nè per i dati anamnestici nè per i caratteri clinici, la sifilide, e non fu spiegata la diretta dipendenza dalla lue, che in seguito al rapidissimo miglioramento ed alla completa guarigione colle iniezioni di calomelano.

Tutti questi fatti valgono a dimostrare la grande efficacia delle iniezioni di calomelano usate a scopo diagnostico; esse sono per questa speciale indicazione entrate largamente nella pratica, poichè troppe volte, per quanto accurato e minuzioso sia, l'esame dei caratteri clinici non può fornirci criteri assolutamente esatti per escludere la partecipazione della sifilide nella produzione delle lesioni anche apparentemente più semplici e chiare.

Per quello almeno che riguarda la specialità nostra sta il fatto che, quanto più uno s'addentra nello studio e nella pratica di essa, tanto più diventa guardingo nel pronunciare diagnostici netti ed assoluti, là dove la proteiforme sifilide può essere anche lontanamente sospettata.

Ed io ricordo d'aver sentito uno dei più grandi sifilografi, il Fournier, sulla cui competenza diagnostica nessuno potrà mai sollevare alcun dubbio, affermare che, in ogni caso di lupus tubercolare, una affezione che presenta pure caratteri così netti generalmente, da essere facilmente riconosciuta anche da chi fa le prime armi in dermatologia, egli suole praticare la iniezione di calomelano, perchè ha visto soventi volte l'esito della cura mercuriale sovvertire anche il diagnostico meglio elaborato e documentato.

E questo anche quando non si prenda in considerazione quel miglioramento, di regola transitorio, che in gran parte dei casi di lupus suole seguire, come presto vedremo, alla iniezione di calomelano.

È stato infatti da alcuno affermato, ed in ispecial modo dall'Asselbergs, che questa azione dalla iniezione di calomelano dimostrata su affezioni di natura diversa dalla sifilitica, diminuisce o sopprime addirittura la importanza finora attribuita ad essa come *pietra di paragone* della sifilide.

Ciò che assolutamente non è; poichè è ormai dimostrato che, se una certa efficacia può la iniezione di calomelano avere su malattie non sifilitiche, essa non è così rapida e così completa come sopra le manifestazioni della lue, per cui in ogni caso dall'esito terapeutico rimane sempre possibile risalire alla diagnosi di una affezione di dubbia natura.

L'iniezione di calomelano nelle affezioni così dette parasifilitiche.

La questione della utilità della terapia mercuriale energica nelle affezioni parasifilitiche del sistema nervoso è stata ripresa con nuovo vigore in questi ultimi anni.

Ai casi di tabe dorsale riportati da Fournier, da Marie, da Bockhart, da Rumpf, da Spilmann, da Tenneson, da Hammond, da Lemoine, in cui la cura antisifilitica ha apportato la guarigione o un miglioramento o una stazionarietà nei fenomeni della malattia, se ne sono aggiunti altri in questi ultimi anni, specialmente per opera di Leredde, il quale ha insistito sugli ottimi effetti che dai metodi energici di mercurializzazione, ed in ispecial modo dalla iniezione di calomelano, si possono ritrarre contro le affezioni così dette parasifilitiche.

Casi di affezioni del sistema nervoso ascrivibili a questa categoria, e guariti o migliorati colla iniezione di calomelano, erano del resto già noti nella letteratura.

Tali ad es. sono quelli riferiti da Smirnoff (un caso di tabe), da Just Navarre (due casi di tabe incipiente), da Jullien.

Affatto recentemente Devay ha illustrato un caso di tabe con disturbi psichici, notevolmente migliorata con le iniezioni di calomelano e coll'ioduro di potassio ad alta dose.

Per quanto questi fatti non vengano da molti, come p. es. da Portalier e da Barthélemy, confermati, sono sufficienti per risvegliare la speranza che anche tali affezioni, fin qui dichiarate incurabili, abbiano a poter essere dominate, specialmente se attaccate vigorosamente al loro inizio.

L'iniezione di calomelano annovererà allora un nuovo trionfo, analogo a quelli già registrati contro le forme nettamente sifilitiche del sistema nervoso.

Per quanto da alcuni autori quali Leloir e Tavernier, Besnier, ecc., le iniezioni di calomelano siano state sconsigliate nei casi di sifilide cerebrale e spinale, la loro efficacia è stata luminosamente provata, prima che da altri, da Scarenzio fin dai primi anni del metodo, poi da Nicolich, da Leser, da Jullien, da Sangregorio e da me. L'obbiezione da alcuni avanzata che la iniezione di calomelano aggraverebbe i fenomeni cerebrali non ha valore alcuno, come

non ne ha quella portata innanzi da Gilles de la Tourette, il quale sconsiglia la iniezione nella regione glutea degli affetti da mielite, per il timore di provocare reazioni troppo intense, le quali potrebbero riuscire gravemente dannose là dove, esistendo anestesia completa dei tessuti, sarebbe facile la formazione di escare nella regione trocanterica e sacrale.

La pratica dimostra l'una e l'altra di queste obbiezioni assolutamente infondate.

L'iniezione di calomelano nelle gestanti sifilitiche e nella sifilide congenita.

Che la gravidanza non costituisca una controindicazione alla iniezione di calomelano è cosa da lungo tempo conosciuta. La donna, che fu soggetto del primo tentativo di Scarenzio, trovavasi in istato di gravidanza all'ottavo mese, e questa condizione non influì menomamente sul decorso della cura. Nè da alcun autore sono ricordati inconvenienti provocati dalle iniezioni in donne gravide, non solo, ma da molti ne vengono lodati i benefici effetti sul decorso della gravidanza e sulla salute del feto.

Köllicher e Smirnoff riferiscono di aver praticato con vantaggio le iniezioni di protocloruro di mercurio nelle gravide.

Pellegrini ricorda di essere sovente riuscito, sottoponendo le gestanti sifilitiche alle iniezioni di calomelano, a portare a termine il parto con feti sani, o ad attenuare l'infezione nel neonato.

Barthélemy in qualche caso ha, collo stesso mezzo, evitato la morte del feto ed il parto prematuro.

La cura mercuriale durante il periodo della gravidanza, fatta allo scopo di influire sulla salute del feto, è oramai entrata nella pratica specialmente per l'autorevole appoggio del Fournier.

Ed è certo che, se probabilità vi sono di agire favorevolmente sull'andamento della gravidanza impedendo o mitigando l'infezione nel prodotto del concepimento, esse saranno tanto maggiori, quanto più il mezzo che si adopera sarà dotato di azione ad un tempo energica e continuativa. Per questo la iniezione di calomelano ha trovato in questo campo una delle sue più spiccate indicazioni. Scarenzio, come riferisce in una pubblicazione di questi ultimi anni, ha visto nascere figli sani, e tali mantenutisi costantemente, da donne sifilitiche in periodo recente della malattia, curate col calo-

melano; ha constatato che quasi sempre, anche quando sono in corso manifestazioni del periodo secondario, ed anche in donne le cui gravidanze antecedenti si erano interrotte ai primi mesi, il prodotto del concepimento poteva essere portato a termine, e che, se comparivano più tardi manifestazioni della lue, esse erano attenuate, e tali da potere essere facilmente vinte con adatta terapia. Questi favorevoli risultati Scarenzio li ha ottenuti praticando poche iniezioni (3 a 4 di regola) alla dose di 5 a 10 centigrammi, a distanza di 15 giorni nei primi mesi della gravidanza; e mantenendo in seguito l'organismo sotto l'azione del mercurio con iniezioni a piccola dose (5 centigr.), distanziate di circa un mese l'una dall'altra, fino al momento del parto.

Ma anche contro la sifilide del neonato la iniezione di calomelano non perde la sua indicazione.

Nella memoria di Scarenzio e Ricordi sono citati casi di sifilide congenita curati, con effetti sorprendenti, col calomelano. Anche il Previtali nell'anno stesso dichiarava di aver avuto esiti buoni, per quanto non costanti, dal metodo Scarenzio nella sifilide ereditaria. L'incostanza dell'esito veniva dal Mora attribuita alle cattive condizioni di nutrizione dei bambini sifilitici, le quali però non impedivano che in molti casi si ottenessero risultati meravigliosi. Ciò che fu confermato ancora da Köllicher, da Smirnoff, da Moncorvo e Ferreira e da molti altri.

Nella Clinica di Pavia viene costantemente usata la iniezione di calomelano contro la sifilide congenita dei neonati. In questo caso la dose deve essere limitata ad uno o due centigrammi, e la iniezione praticata di regola sotto la cute, poichè nei bambini affetti da sifilide ereditaria le masse muscolari sono, di solito, così esili, che difficilmente si riesce ad introdurvi la punta dell'ago senza pericolo di ledere l'osso sottostante.

Colla iniezione sottocutanea è frequente la formazione dell'ascesso, di una raccolta cioè sanguinolenta delle dimensioni di un grosso foruncolo, che si apre spontaneamente dall'ottavo al quindicesimo giorno, ma che non offre pericolo alcuno e non dà noia al bambino. Non sono da temersi pericoli di intossicazione nel piccolo organismo, quando ci si limiti a piccole dosi. Gli effetti sono quasi sempre meravigliosi, ed io ricordo casi di bambini ischeletriti e grami ridonati col metodo Scarenzio alla vita, e conservati immuni, per anni interi, da ulteriori manifestazioni della infezione ereditaria.

L'iniezione di calomelano in oculistica ([1]).

La introduzione del metodo Scarenzio nella pratica oculistica, quando non si voglia tener conto dei casi di irite curati con successo da Ambrosoli, da Scarenzio e Ricordi, da Previtali e da Ragazzoni e Appiani, si può far risalire al 1871, ed è opera del prof. Quaglino. Questo illustre oculista, seguendo la corrente di idee allora dominante, ritenne che alla notevole efficacia del metodo dovesse contribuire anche la potente rivulsione esercitata dalla diffusa e continuata suppurazione del tessuto connettivo. Questo concetto lo indusse da una parte a tentare l'applicazione della iniezione nelle parti vicine all'organo malato, dall'altra ad estendere l'uso del metodo anche ad affezioni non sifilitiche, e specialmente contro di quelle che sembravano in particolar modo giovarsi della cura rivulsiva.

Fu così che egli consigliò di praticare la iniezione alla regione temporale e alla fossetta occipitale, oltre che nelle lesioni sifilitiche dell'occhio, anche in casi di iritide, cherato-iritide, retino-jaloite e retinite semplice, amaurosi da atrofia progressiva della estremità oculare dei nervi ottici, in cui la sifilide non poteva essere tirata in campo come causa delle lesioni.

In ogni caso, sia che si trattasse di lesioni sifilitiche, sia di non sifilitiche, gli effetti terapeutici ottenuti da Quaglino furono veramente sorprendenti.

I risultati più evidenti si ebbero nelle iriti sierose e plastiche con aderenze capsulari e con tendenza alla occlusione della pupilla, evenienze che pur troppo avvenivano di soventi non ostante le più energiche cure allora in uso. La benefica influenza della iniezione si manifestava di solito in questi casi rapidamente, permettendo la dilatazione della pupilla e la lacerazione delle aderenze sotto l'azione dell'atropina.

Incoraggiati dall'esempio del Quaglino numerosi pratici tentarono l'applicazione del metodo contro le affezioni oculari.

Nello stesso anno 1871 Flarer riferisce di un caso di cherato-irite destra guarita colla iniezione al braccio; Stefanini di un caso

---

[1] Ad evitare inutili ripetizioni mi occupo in questo punto anche della terapia col calomelano di affezioni oculari non sifilitiche, argomento che dovrebbe trovar posto nel paragrafo seguente.

di irite favorevolmente influenzata dal calomelano. Forlanini riconosce la maggior energia del metodo in confronto agli altri lunghi e noiosi, confermando l'idea del Quaglino che la iniezione di calomelano possa " *nello stesso modo che per la sua virtù specifica far estrinsecare con maggiore prontezza ed efficacia il potere risolvente* " e che sia da attribuire " *all'ascesso che ne segue quella stessa facoltà rivulsiva che è propria delle suppurazioni da setone* ".

L'opinione di Quaglino e di Forlanini intorno all'azione rivulsiva del calomelano viene combattuta da Soresina, il quale ritiene che l'efficacia del metodo sia *onninamente devoluta all'azione specifica del calomelano*, basandosi sul fatto che colla iniezione praticata alla tempia scompaiono anche le manifestazioni sifilitiche situate in punti lontani, e, viceversa, colle stesse iniezioni praticate in parti distanti dall'occhio sono vinte, con uguale prontezza, le lesioni oculari.

Ciò che vien confermato dallo Scarenzio, il quale riesce a guarire una irite specifica iniettando una dose minima di calomelano alla regione del malleolo.

I benefici effetti delle iniezioni di calomelano in affezioni oculari sifilitiche e non sifilitiche sono riconosciuti anche da De Magri, da Rosmini, da Gotti.

Ma è specialmente a Rampoldi che devesi una estesa applicazione del metodo preconizzato da Quaglino. In una serie numerosa di pubblicazioni egli è venuto dimostrando la efficacia somma della iniezione di calomelano praticata alla tempia, e sostenendo le idee del maestro sul meccanismo di azione del rimedio.

Per effetto della reazione dal calomelano ingenerata alla tempia provocasi, secondo Rampoldi, un richiamo delle correnti linfatiche, che non rare volte sono rallentate nei tessuti endo e perioculari; tale richiamo corregge le congestioni, riordina il circolo, regolarizza la secrezione e l'assorbimento degli umori, specialmente dell'acqueo, che si rischiara, promuove la fusione dei prodotti patologici e la loro scomparsa, suscita la contrattilità delle fibro-cellule irido-ciliari, che ritornando alla loro funzione fisiologica concorrono al reintegrarsi delle normali condizioni circolatorie, e libera ogni altro elemento anatomico, oppresso, per così dire, dalla iperemia sanguigna, dalla congerie linfatica e dai prodotti infiammatori; d'onde ancora il ritorno dei movimenti pupillari, l'imbiancarsi della regione episclerale, il diminuire della interna pressione ed il mitigarsi della nevralgia ciliare e dentaria sintomatica.

Secondo Rampoldi i casi in cui torna maggiormente utile la iniezione di calomelano sono quelli di forme oculari di natura sifilitica, le quali siano di non troppo remota manifestazione, ed interessino di preferenza gli organi vascolari, quali la coroidea, il corpo ciliare e l'iride.

Vantaggi notevoli si ricavano negli intorbidamenti del vitreo, in certe forme di neuriti ottiche e di neuro-retiniti sifilitiche; talora sembra che si arrestino perfino certe atrofie della papilla, che parevano irreparabilmente progressive. Ma spiccata efficacia addimostra pure l'iniezione di calomelano in forme non legate a sifilide, e specialmente nelle iriti e nelle coroiditi, anche se di natura traumatica, con o senza presenza di corpo straniero.

Rampoldi cita inoltre un caso di retinite sierosa reumatica guarita col calomelano; ha visto qualche caso di recente distacco retinico, in soggetti giovani, e dovuto a primitiva affezione coroideale, ritrarre giovamento dal metodo speciale, e mitigarsi altresì certe forme di ottalmia simpatica, che si sarebbero dette altrimenti incorreggibili; al contrario solo scarso risultato e transitorio ha ottenuto nella cheratite parenchimatosa, e nella panoftalmite.

La tecnica della iniezione alla tempia è stata da Rampoldi disciplinata colla limitazione della dose da iniettare, e colla indicazione del punto, nel quale la iniezione può essere praticata senza pericolo.

Tale punto è situato alquanto più in basso della depressione temporale, “ *verso quella coda di capelli che è davanti al padiglione dell'orecchio* „. Il liquido deve trovar posto nel cellulare sottocutaneo, per cui bisogna por mente, nell'infiggere l'ago, di oltrepassare tutto lo spessore del derma.

Seguendo queste norme la reazione consecutiva è abbastanza mite, non sopravvengono gravi dolori, non distacchi di tessuti, non consecutive cicatrici retrattili e quindi dolenti, nè tanto meno periostiti od altri malanni.

Oltre alle numerose pubblicazioni di Rampoldi devono essere ricordate quelle di Saltini, di Pettorelli, di Parisotti, di Magni, di A. Mazza, che sono concordi nel ritenere la utilità delle iniezioni di calomelano nella terapia oculare.

Sono pure degne di menzione le osservazioni del Querenghi, il quale ne ha ricavato risultati felicissimi, oltre che nelle forme sifilitiche, in casi ribelli di cheratiti vescicolari e pustolari con contemporanea iperemia iridea, nelle cheratiti zonulari degli scrofolosi,

in ulceri ed ascessi della cornea. Tali risultati però, secondo Querenghi, sono uguali tanto praticando la iniezione alla tempia che in punti distanti.

Questa considerazione, già fatta molti anni innanzi da Soresina e da Scarenzio, toglie molta importanza alla indicazione della iniezione alla regione temporale, la quale non ha d'altra parte avuto una applicazione soverchiamente estesa, per il timore di gravi accidenti locali. Per quanto i disastri, che da alcuni sono stati rimproverati a tale pratica, quali la gangrena della cute, l'infiammazione flemmonosa del muscolo crotafite con successiva limitazione dei movimenti della mandibola, la carie estesa del temporale, l'embolia della arteria temporale, siano da ritenersi esagerati, ed in ogni modo dovuti ad errori di tecnica circa il punto in cui praticare la iniezione o la profondità di penetrazione della massa liquida, è certo che si può giustificare la maggioranza dei pratici se, data la parità, o almeno la poca disparità di azione tra la iniezione praticata alla tempia e quella alla regione glutea, concede a quest'ultima le sue preferenze.

La rapidità e la profondità di azione della iniezione di calomelano, anche praticata a distanza dall'occhio malato, nelle forme sifilitiche sono entrate oramai nella convinzione generale.

Galezowski, in una riunione della *Società dermatologica francese* del 1896, ne ha tracciato le principali indicazioni, che io qui riporto.

1° Nelle iriti gommose gravi accompagnate da obliterazioni pupillari e da essudazione nella camera anteriore o nel corpo vitreo.

2° Nei tumori gommosi della sclerotica, in cui l'affezione può prendere talora una tale estensione ed un tal carattere di gravità, che, se non si interviene con grande energia e rapidità, immediatamente, e non si ricorre alle iniezioni di calomelano, l'esistenza dell'occhio può essere compromessa.

3° Nelle neuriti ottiche provocate dallo sviluppo di un tumore gommoso.

4° All'inizio di certe atrofie papillari atassiche sifilitiche.

5° Nelle paralisi muscolari del terzo o sesto paio, dopo che gli altri rimedi non hanno dato risultato.

6° Nelle esostosi orbitarie e della regione del sacco o del canale lacrimale.

Ricorderò finalmente, prima di chiudere questo capitolo, che Lesser pone le affezioni oculari tra le indicazioni più chiare della

iniezione di calomelano, che Valude ha, con questo mezzo, guarito un caso di atrofia papillare ribelle alle frizioni, che Danlos ha illustrato recentemente un caso di amaurosi sifilitica, resistita a lungo ad iniezioni di biioduro di mercurio ed a contemporanea somministrazione di ioduro potassico, e portata a guarigione da quattro iniezioni di calomelano.

L'iniezione di calomelano come mezzo di cura di affezioni non sifilitiche.

L'iniezione di calomelano ha trovato un campo di applicazione abbastanza vasto anche all'infuori della terapia antisifilitica.

È a Schilling, primario nell'ospedale di S. Gallicano a Roma, che si devono i primi tentativi dell'uso del calomelano per via ipodermica contro affezioni cutanee non sifilitiche. In un rendiconto dell'ospedale di S. Gallicano, pubblicato nel 1878, Schilling afferma di essersi servito con buon esito del metodo Scarenzio contro alcune forme dermatiche a fondo iperemico, e particolarmente in un caso di lichen ruber ed in uno di scabbia. Negli anni seguenti (1879-80) estese su vasta scala le esperienze sue ottenendo brillanti risultati in centinaia di affezioni cutanee, e specialmente nella psoriasi e nella pitiriasi rubra.

Bisogna riconoscere però che, nel campo dermatologico, la pratica di Schilling non ha avuto gran numero di sostenitori, poichè bisogna arrivare fino al 1896 per trovare altri lavori riguardanti la utilità della iniezione di calomelano in malattie cutanee non sifilitiche.

In tale anno è stata pubblicata una breve nota del dott. Missaglia, il quale riferiva di aver guarito colla iniezione di calomelano un caso di lupus eritematoso e un altro di lupus tubercolare. Il primo caso riguardava una ragazza di 15 anni affetta da circa sei anni da cheratite scrofolosa, e da un mese e mezzo da una forma cutanea avente i caratteri del lupus eritematoso. Tre iniezioni di calomelano praticate nello spazio di dieci giorni valsero a guarire prontamente le lesioni cutanee ed oculari; le prime recidivarono poco appresso e tornarono a scomparire con nuova cura di calomelano. Nel secondo caso trattavasi di una ragazza affetta da oltre sei anni da lupus nodoso ulcerato al viso, e già curata, con scarso frutto, con mezzi chirurgici. Furono praticate alla paziente due iniezioni di calomelano, in seguito alle quali apparve un notevolissimo miglioramento; la

cicatrizzazione completa delle lesioni si ottenne alla quinta iniezione. Nell'anamnesi dell'uno e dell'altro caso Missaglia non aveva riscontrato alcun dato di sifilide congenita od acquisita.

Poco tempo innanzi Fournier aveva presentato alla *Società francese di dermatologia e sifilografia* (Sed. 11 giugno 1896) un caso diagnosticato e curato come lupus tubercolare da due indiscusse autorità nel campo dermatologico, Hillairet e Besnier, nel quale, nonostante mancassero dati anamnestici e sintomi concomitanti di sifilide ereditaria od acquisita, si era ottenuto un rilevante miglioramento dopo due iniezioni di calomelano, e la guarigione quasi completa dopo la quarta. Fournier, nel presentare il paziente, affermava che egli già da tempo aveva l'abitudine di curare i malati di lupus, vi fossero o non vi fossero dubbi sulla natura sifilitica delle lesioni, con mercuriali e iodici, e dichiarava che ad insistere in tale pratica lo consigliavano casi di guarigioni meravigliose. Nel caso speciale egli inclinava ad ammettere la diagnosi di pseudo-lupus sifilitico.

Al congresso dermatologico di Londra Soffiantini, a provare la importanza della iniezione di calomelano come mezzo diagnostico ha riferito, tra gli altri, un caso di rinite ipertrofica complicata da lupus ulcerato della guancia e del labbro superiore, senza precedenti di sifilide, nel quale due iniezioni di cinque centigrammi erano bastate a portare la guarigione radicale della malattia.

Nell'anno seguente Fournier illustrava un nuovo caso di tipica tubercolosi cutanea, ulcerata in alcuni punti, il cui inizio datava da quarantotto anni, e nella quale interveniva considerevole miglioramento dopo una prima iniezione di calomelano; due altre iniezioni portavano la cicatrizzazione delle ulcerazioni e l'appianamento di salienze vegetanti.

Nella clinica di Pavia erano già stati fatti, negli anni precedenti, per consiglio del prof. Scarenzio, alcuni tentativi di cura col calomelano di malattie cutanee croniche, tra cui alcuni casi di lupus tubercolare. Tre di questi casi, nei quali, per i dati obbiettivi delle lesioni e per l'anamnesi, altra diagnosi non era possibile che quella di lupus tubercolare, furono da me raccolti e pubblicati nel 1897.

Nel primo caso, in un giovane di 24 anni, due iniezioni di calomelano avevano portato un miglioramento notevole, specialmente diminuendo la infiltrazione della zona affetta. Nel secondo caso, in una donna affetta da quattro anni da una forma diagnosticata come lupus ipertrofico vegetante del naso e lupus ulcerato della guancia,

due iniezioni di calomelano, associate a parziale cura chirurgica, avevano determinata la cicatrizzazione delle lesioni. Nel terzo caso trattavasi di un ragazzo di 15 anni, d'abito tubercolare e già affetto da periostite, il quale presentava lesioni ulcerose alla faccia, migliorate a varie riprese con diversi metodi curativi, ma recidivanti con persistenza. Dopo una sola iniezione di calomelano le lesioni cicatrizzavano rapidamente e completamente.

Tali risultati, per quanto riconoscessi che il numero ristretto di casi non prestavasi per dedurre conclusioni sicure, mi inducevano ad ammettere una certa azione del mercurio anche sulle lesioni tubercolari.

La efficacia del calomelano nel lupus venne confermata in una tesi di M. Pavie, compilata per inspirazione di Fournier, la quale non contiene però osservazioni nuove, ma soltanto un riassunto di quelle raccolte nella letteratura.

Nello stesso anno e nel seguente il dott. Asselbergs ha pubblicato il resoconto di ricerche istituite sistematicamente su venticinque malati di lupus tubercolare od eritematoso.

L'azione della iniezione di calomelano nel lupus tubercolare vero non può, secondo Asselbergs, essere messa in dubbio. In ventitrè su venticinque casi essa è stata assolutamente netta; in tutti questi casi si è potuto seguire una modificazione variabile dalla semplice riduzione alla scomparsa completa di tutti gli elementi luposi. In due soli casi si ebbe insuccesso completo, ma si trattava di malati in preda a cachessia. L'azione si esercita specialmente sull'infiltrato che circonda il nodulo e sulle ulcerazioni; anche il tubercolo viene però ad essere interessato ed a partecipare talora alla regressione generale, ma in alcuni casi esso non sembra risentire effetto alcuno. Per cui è specialmente nei lupus vecchi tubercolo-ulcerosi, turgescenti, con infiltrazione profonda del derma o del cellulare sottocutaneo che la iniezione trova la sua migliore indicazione; le forme di lupus eritematoso, eritemato-tubercolare, tubercolare *non exedens*, hanno meno a sperare da tale metodo.

Il miglioramento è evidentissimo alle prime iniezioni, va scemando alle susseguenti fino a che si arriva ad un punto in cui la parte non sembra più risentire effetto di sorta. Ma poichè la guarigione completa è rara, Asselbergs, con una conclusione che non scende troppo diritta dalle premesse, riguarda l'iniezione di calomelano soltanto come un *metodo di cura coadiuvante prezioso del lupus.*

I notevoli risultati conseguiti dall'Asselbergs indussero molti

dermatologi, specialmente francesi, a tentare l'applicazione del metodo nel lupus.

Nella seduta 7 luglio 1898 della *Società francese di dermatologia e sifilografia*, Du Castel presentava due luposi curati per il corso di alcuni mesi con iniezioni settimanali di calomelano; nel primo di tali infermi si notava una lieve attenuazione delle lesioni, l'altro non aveva ritratto vantaggio alcuno dalla cura. Du Castel riferiva che, dopo le prime iniezioni di calomelano i pazienti avevano avvertito, nella parte malata, senso di tensione, di cociore e di prurito; corrispondentemente si era notata congestione ed evidente tumefazione delle chiazze lupose. Nonostante gli scarsi risultati Du Castel riconosceva anch'esso che la cura col calomelano può servire quale mezzo coadiuvante.

Nella stessa seduta Brocq asseriva di aver notato un certo giovamento, per azione sulla infiltrazione e non sui noduli, in un caso di lupus trattato col metodo Scarenzio, ed un risultato più evidente in un altro caso della stessa affezione sottoposto a cura mista mercuriale (liquore di Van Swieten) e iodica.

Nel 1899 Du Castel ritornava sull'argomento, illustrando un caso di lupus vegetante ed ulcerato della faccia, nel quale aveva ottenuto notevoli risultati col calomelano. Il miglioramento non si era manifestato, come di solito, dopo la prima iniezione, ma soltanto in seguito alla quinta; dopo la ottava persistevano solo tubercoli isolati.

Poco appresso Fournier presentava alla stessa Società un ragazzo, senza precedenti nè note personali di sifilide, affetto da lupus ulceroso esteso della guancia, ribelle ad ogni cura, in cui si era provocata, con due sole iniezioni, in diciannove giorni, una completa cicatrizzazione delle ulcerazioni, pur permanendo intatti, anzi in qualche punto accennando ad aumentare, i piccoli tubercoli che esistevano nelle parti periferiche della lesione.

Nello stesso anno Cabrol illustrava in una sua tesi tre casi di lupus, di cui due in forma ulcerosa, notevolmente migliorati in seguito alla iniezione di calomelano. La diagnosi della natura tubercolare delle lesioni era stata, in uno di questi casi, confermata dall'esame istologico e dalla reazione alla tubercolina di Koch.

Una volta guarite le ulcerazioni il processo rimase stazionario (quantunque Cabrol riconoscesse che alcuni noduli avevano già subito un principio di trasformazione sclerosa), e la cura, notevolmente facilitata, si dovè continuare con mezzi chirurgici.

Anche Dubreuilh, nel suo trattato di malattie cutanee, affermava di aver ottenuto in qualche caso di lupus, ma non in tutti, risultati altrettanto soddisfacenti che inesplicabili; pur ammettendo che il metodo da solo non dia guarigioni complete e sia conveniente sempre coadiuvarlo colla cura chirurgica.

In Russia l'iniezione di calomelano contro il lupus fu usata da Glawtsche in due casi (uno di lupus ipertrofico della faccia datante da 27 anni, l'altro di tubercolosi dell'avambraccio risalente a 34 anni addietro) senza alcun risultato, e da Nikouline in tre casi (due di lupus della faccia, uno di lupus diffuso), nei quali l'iniezione, pur restando senza effetto sul tessuto luposo, produsse riassorbimento più rapido dell'infiltrazione perinodulare.

Più tardi Pospelow ebbe campo di osservare come la iniezione di calomelano, se da sola non bastava a guarire il lupus, assumeva un notevole valore quale metodo preparatorio a cure chirurgiche, ed in ispecial modo al raschiamento. Due delle osservazioni di Pospelow sono riportate diffusamente in un lavoro di Tschlenoff, ed una da Meschtscherski; in tutti questi casi era da escludere qualsiasi partecipazione, anche indiretta, della sifilide.

Due lavori interessanti su questo argomento sono quelli pubblicati da Verrotti (1899) e da Bertarelli (1900).

Verrotti riporta i tentativi di cura col calomelano fatti in un caso di *lupus ulcerato della faccia*, in un caso di *lupus circoscritto della glabella*, in un caso di *lupus tubercolare del naso, lupus elefantiasico sull'arto inferiore sinistro e lupus corneo sull'arto inferiore destro*, ed in un caso in cui porta il diagnostico di *forma ibrida sifilitico-luposa* (lesioni a caratteri obbiettivi di lupus in figlio di padre sifilitico). Lo studio di questi casi lo ha portato alle seguenti conclusioni:

1° Nel lupus genuino, contro l'elemento anatomico primario, le iniezioni di calomelano non hanno alcuna azione; una fase regressiva leggiera producono qualche volta sulle lesioni secondarie per modificazioni circolatorie che si determinano *in loco*; ciò che non ha nulla di speciale per il lupus, potendosi riscontrare in altre affezioni.

2° Nel lupus genuino le iniezioni di calomelano hanno azione deleteria sul sangue, determinando abbassamento del potere emoglobinico e del numero dei globuli rossi, nonchè leucocitosi, per il che non possono essere elevate a metodo curativo.

3° I casi di guarigione pubblicati sono casi di sifilide ignorata, o in cui l'elemento sifilitico non può essere escluso.

4° Non rimane infirmato il valore diagnostico delle iniezioni di calomelano nella sifilide.

A conclusioni analoghe, e forse anche più pessimiste, circa l'azione del calomelano nel lupus, è giunto Bertarelli, il quale ha riferito al Congresso internazionale di dermatologia di Parigi di non essere riuscito, in una serie numerosa di casi di lupus, ad ottenere che modificazioni passeggiere e fugaci, così da essere indotto a pensare che, in tutti i casi in cui si erano ottenute delle *così dette guarigioni*, vi era stato errore di diagnosi e non si trattava di lupus, ma di sifilide tardiva ignorata, o, almeno, di forme ibridi sifilitico-tubercolari.

Dello stesso parere è il Lang (1901), il quale pure ritiene che i buoni risultati ottenuti colle iniezioni di calomelano nel lupus siano da ascrivere ad inesattezza di diagnosi.

Kaposi al contrario ammette l'influenza favorevole della cura antisifilitica, specialmente nelle forme ulcerose e nelle serpiginose agli arti inferiori, nelle quali provocherebbe regressione di edemi e riassorbimento degli infiltrati, senza distruggere completamente i nodi luposi.

Dalla disamina obbiettiva di quanto in argomento è stato pubblicato, appare evidente come i primi risultati decisamente favorevoli non abbiano ottenuto che parziali conferme. È certo che l'esperienza ha smorzato gli entusiasmi, che i primi tentativi avevano fatto sorgere su questa nuova applicazione della iniezione di calomelano, e che oggigiorno non sarebbe più in alcun modo sostenibile che il lupus tubercolare possa, con questo metodo, *guarire* nel senso puro della parola.

Ma non cessa per questo d'essere vero che notevole giovamento si possa ritrarre dalla semplice iniezione di calomelano in molti casi di lupus, anche là dove la sifilide non è neppure lontanamente incriminabile.

Nella Clinica di Pavia sono state in questi anni continuate le esperienze a questo proposito, e non sono pochi i casi nei quali il metodo ha portato notevolissimo vantaggio agl'infermi. Ancora pochi giorni sono Scarenzio mostrava agli studenti un caso di lupus della estremità del naso, in un ragazzo di dodici o tredici anni, nel quale una sola iniezione di tre centigrammi di calomelano aveva in pochi giorni portato un miglioramento così sensibile da poter essere facilmente apprezzato.

È però doveroso riconoscere che vi sono casi nei quali il lupus non ritrae giovamento alcuno da tale metodo di cura. Là dove miglioramento si manifesta, è dovuto al riassorbimento di infiltrati perinodulari, mentre nulla o scarsissima, tanto da non poter essere con sicurezza dimostrata, è l'azione esercitata sul tubercolo. Per questo fatto i casi in cui la iniezione trova indicazione sono quelli di lupus infiltrati profondamente ed ulcerati, mentre nessun vantaggio è da sperare nelle forme a tubercoli isolati, con scarsa reazione nel tessuto ambiente.

L'esperienza ha mostrato come il miglioramento nei casi favorevoli intervenga generalmente dopo la prima od, al massimo, dopo la seconda iniezione, e come quindi sia inutile, quando queste abbiano fallito, ritentare successive prove; come inoltre, dopo un certo numero di iniezioni, in generale da due a quattro, l'effetto benefico si arresti completamente.

In causa della scarsissima o nessuna azione sul tessuto proprio del granuloma, o, forse meglio, sull'agente infettivo che lo determina, l'iniezione di calomelano, anche nei casi ad esito più favorevole e nei quali si è potuto credere ad una apparente guarigione, non vale ad impedire le recidive.

Dei tre malati che formarono oggetto della mia nota già accennata (1897), uno, il primo, fu perduto di vista dopo qualche mese; la seconda ritorno dopo un anno con recidiva delle lesioni al naso, recidiva curata con buon esito con trattamento chirurgico associato ad una nuova iniezione; nel terzo la cicatrice ottenuta in seguito alla iniezione di calomelano si mantenne per più di tre anni; il paziente ricoverò più tardi in Clinica per ulcerazioni riprodottesi negli stessi punti di prima; si ritentò la iniezione di calomelano la quale rimase stavolta, come del resto ogni altro mezzo terapeutico escogitato (cura iodica, iniezioni iodo-iodurate, iniezioni di guaiacolo, ecc.), senza effetto; scarsissimi risultati e non persistenti diede la cura chirurgica locale; alle lesioni ulteriori si aggiunsero più tardi forme caratteristiche di scrofuloderma alla faccia ed al tronco, periostiti alla mano ed all'avambraccio, che necessitarono l'amputazione dell'arto, e fatti di tubercolosi polmonare.

Comunque sia però è innegabile, ripeto, che in molti casi può la iniezione di calomelano esercitare benefica influenza su forme tipiche di lupus.

Tale azione, per quanto talora spiccata, non è mai tale però da poter essere paragonata a quella che il calomelano ha sulle forme

sifilitiche. Abbiamo già visto in altro punto come il calomelano agisca rapidamente e profondamente contro le manifestazioni sifilitiche e specialmente contro le terziarie, in modo da condurre a guarigione reale e completa, in brevissimo tempo, lesioni gravissime; nelle formi tubercolari invece l'azione del calomelano, oltre ad essere incostante, si mostra lenta e parziale. Per cui le preoccupazioni manifestate da alcuni espertissimi pratici, tra cui il Bertarelli, che possa diminuire l'importanza acquistata dalle iniezioni di calomelano come mezzo insuperabile di diagnosi differenziale tra forme sifilitiche e non sifilitiche, non ha ragione d'essere.

Le spiegazioni che sono state date circa il meccanismo d'azione del calomelano sul lupus sono varie. Accanto a Cabrol, che la riguarda come un'azione antisettica profonda, diffusa, intima, dovuta alla trasformazione del calomelano in sublimato, estrinsecantesi nella profondità dei tessuti attaccati dagli agenti patogeni, vi sono altri, i quali pensano che il mercurio agisca in questo caso aumentando i poteri di resistenza dell'organismo, stimolando l'attività delle forze destinate ad opporsi alle infezioni. Il reperto di Verrotti, il quale ha riscontrato nei luposi curati col calomelano una notevole leucocitosi, reperto che anch'io ho potuto confermare, appoggerebbe quest'ultimo modo di vedere, confermato del resto, per analogia, dalle ricerche che Mariani ha istituito per spiegare l'azione notevolmente intensa, che le iniezioni endovenose di sublimato hanno contro varie malattie infettive. Certo è però che noi ci troviamo tuttora in un campo di ipotesi, dalle quali è forse meglio tenerci lontani, riconoscendo con Fournier che: *ce sont là des faits que nous ne pouvons, jusqu'à present, que constater et enregistrer sans les comprendre.*

Ma per quanto notevole possa essere l'azione del calomelano sulle lesioni lupose, ed il metodo possa tornare utile specialmente come mezzo terapeutico preparatorio di altre cure (in particolar modo per la cura Finsen per la quale viene, in conseguenza della diminuzione della infiltrazione e della iperemia, ad essere facilitata la penetrazione di raggi chimici nel tessuto), il vantaggio diretto che se ne ritrae è ben poca cosa in confronto del beneficio che la applicazione del metodo stesso ha apportato, additando la via a dimostrare come frequenti, assai più di quello che si potesse ritenere, siano le manifestazioni della sifilide non differenziabili per i caratteri loro obbiettivi dalle lesioni del lupus tubercolare.

Per cui anche fra coloro che non riconoscono, o riducono in limiti ristretti l'azione benefica dell'iniezione di calomelano nel lupus,

ammettendo che non sempre il vantaggio superi il danno che eventualmente può, su un organismo non sifilitico, esercitare un preparato mercuriale, essa dovrà trovare largo campo di utilizzazione come il mezzo più adatto a dirimere i dubbii, quasi in ogni caso giustificabili, sulla natura tubercolare o sifilitica di affezioni che si presentano coi caratteri del lupus.

Nel campo delle affezioni non sifilitiche non è soltanto contro il lupus che la iniezione del calomelano è stata usata.

Asselbergs se ne serviva, per analogia, in un caso di tubercolosi articolare ed in uno di adenite e periostite tubercolare, ricavandone buoni effetti; così pure Barthélemy in un caso di ascessi freddi e fistole al collo ed al torace.

Di Asselbergs sono anche alcuni tentativi di cura di tumori epiteliali col calomelano. In un caso di epitelioma (!) recente del naso ed in uno del labbro inferiore il medico belga avrebbe ottenuta la guarigione rispettivamente con 4 e 2 iniezioni; in un altro epitelioma del naso avrebbe notato una certa riduzione; in un caso di cancrò ulcerato del seno sarebbe intervenuta una diminuzione notevole della massa del tumore con cicatrizzazione delle ulcerazioni; un'ulcera rodente della faccia si sarebbe cicatrizzata per buon tratto in seguito a 4 iniezioni, un'altra non avrebbe risentita alcuna influenza dalla cura.

Per quanto io mi sappia non esistono altre osservazioni di epiteliomi curati colla iniezione di calomelano.

Qualche conferma ha ricevuto invece l'applicazione del metodo fatta da Asselbergs nella elefantiasi. Dei due casi da lui curati, uno di elefantiasi dell'arto inferiore sinistro, consecutiva a gomme sifilitiche, andò a guarigione con sei iniezioni di protocloruro, dopo aver resistito a cura iodica prolungata; l'altro di elefantiasi bitaterale agli arti inferiori, in soggetto non sifilitico, migliorò, ma solo temporaneamente.

Gastou e Dominici in una malata senza antecedenti di sifilide, ed affetta da tubercolosi polmonare (diagnosticata anche cogli esami degli sputi), la quale presentava una vastissima ulcerazione del piede (un cui frammento non mostrò all'esame istologico i caratteri delle lesioni sifilitiche) con elefantiasi, ottennero la cicatrizzazione dell'ulcera e la scomparsa della elefantiasi con due sole iniezioni. I due autori spiegano in questo caso l'azione dello speciale metodo curativo, ammettendo che esso valga a provocare attivamente

la moltiplicazione cellulare, di modo che, per la sovrabbondanza di fagociti, vien soffocato ed arrestato nel suo decorso il tubercolo. Nella sezione dell'ulcera infatti trovarono scarse e piccole cellule giganti, mentre vi era sovrabbondanza di leucociti.

Pospelow in due casi di elefantiasi degli Arabi inveterata, di cui uno con ulcerazioni datanti da 8 anni, ha ricavato ottimi risultati iniettando ogni quattro giorni 5 centigrammi di calomelano. Sotto l'influenza di tale medicazione le dimensioni dell'arto non tardarono a diminuire e le ulcerazioni rimarginarono. I due malati non presentavano note di tubercolosi nè di sifilide.

Un caso analogo è stato riferito dal dott. Krasnoff.

Meshtcherski riporta un caso, in cui lesioni ulcerose ed elefantiasiche, sviluppatesi in una donna in causa di dilatazioni varicose delle vene, e curate senza alcun profitto per sette anni coi mezzi comuni, guarirono in quattro settimane sotto l'azione delle iniezioni di calomelano. La diagnosi di ulcera cronica semplice non ammetteva dubbio alcuno.

Nella Clinica di Pavia si sono ottenuti talora buoni effetti col calomelano nella cura di piaghe estese ad eziologia oscura, e sovente la guarigione completa e rapida di forme che, per i caratteri loro e per la mancanza di dati anamnestici, non si sarebbe mai sospettato che si dovessero mettere in rapporto con antiche sifilidi.

Rimanendo nel campo delle affezioni cutanee non possiamo dimenticare di accennare che l'iniezione di calomelano fu usata, seguendo l'esempio di Schilling, anche contro altre dermatosi croniche, quali la psoriasi, la lepra, lo xeroderma pigmentoso.

Come mezzo di cura della psoriasi il calomelano fu usato da Du Castel, il quale in una seduta della *Società dermatologica francese* (novembre 1895) ha affermato di aver curato da qualche tempo i suoi psoriasici colla iniezione di protocloruro di mercurio.

Brault (1896) ha ottenuto in due casi, con poche iniezioni di calomelano, la scomparsa completa di due eruzioni psoriasiche generalizzate. Nell'anno precedente gli avevano dato buoni risultati le iniezioni di ossido giallo, senza però che valessero ad impedire la recidiva delle manifestazioni.

Già molto tempo prima, e cioè fino dal 1882, Bertarelli aveva praticato, per consiglio di Scarenzio, in due psoriasici la iniezione di calomelano senza ritrarne alcun beneficio; chè anzi in un caso aveva visto formarsi al braccio, nel punto in cui si era svolto l'ascesso da calomelano, una tipica chiazza di psoriasi.

L'uso del calomelano contro la psoriasi è, al contrario, assieme a quello dell'ossido giallo, raccomandato da Mibelli nel suo Trattato di malattie cutanee (Malattie della pelle — in *Trattato italiano di patologia e terapia speciale medica,* diretto da De Giovanni). Mibelli riconosce come il tentativo resti in molti casi senza risultato, mentre in altri l'esantema si risolve rapidamente e scompare nel modo il più completo.

L'azione dei mercuriali nella psoriasi, sarebbe, secondo il Mibelli, soltanto indiretta, e poichè la scomparsa dell'eruzione cutanea coincide di regola colla comparsa di fenomeni di idrargirosi, egli ritiene che sia in rapporto colla intossicazione idrargirica.

Contro lo xeroderma pigmentoso l'iniezione di calomelano fu usata da Couillaud (1898), il quale riconosce di averne ottenuto buonissimi effetti, in un caso grave. Dopo sette iniezioni di 3 o 4 centigrammi l'una si ebbe scomparsa della maggior parte delle chiazze pigmentarie e diminuzione considerevole delle telangiectasie.

Crocker ha proposto l'iniezione di protocloruro per la cura della lepra, usandone con successo favorevole in due casi.

Brault riporta un caso di lepra, in cui quattro iniezioni di calomelano determinarono un certo miglioramento, ma dichiara che illusioni in proposito non è utile crearsene, poichè è risaputo come la lepra possa presentare nel suo decorso oscillazioni notevoli indipendenti da ogni terapia.

Del resto l'uso del mercurio sotto alta forma (iniezioni endovenose di sublimato) è stato da molti recentemente consigliato contro la terribile malattia.

Da lungo tempo la iniezione di calomelano è stata preconizzata come ottimo agente terapeutico in alcune malattie infettive acute.

Così il dott. Gualdi di Roma fin dal 1878 ne usò, dopo avere esauriti gli altri soccorsi dell'arte, in un caso di laringite cruposa in un bambino di due anni, riuscendo a salvarlo.

Boni pervenne ad un identico ottimo risultato in un bambino di due anni e mezzo affetto da laringo-tracheite crupale acuta con accessi incalzanti e prolungati di soffocazione, a vincere i quali era già stata proposta la tracheotomia.

Il dott. Formenti (1874), il quale già prima aveva ottenuto buoni effetti dal metodo Scarenzio in individui di abito linfatico e scrofoloso affetti da malattie oculari, ne ha sperimentato l'uso anche contro la polmonite. Egli ha osservato, nei casi in tal modo curati, come

già nel giorno seguente a quello della iniezione i sintomi infiammatori acuti si vadano mitigando, diminuisca la febbre, svanisca la cefalea, si renda meno molesta la tosse e più facile la espettorazione. Il ciclo della malattia è in generale più breve che in casi di controllo curati coi mezzi comuni.

Una serie più numerosa di casi veniva riferita nello stesso anno dal dott. Arigo di Lodi. Per consiglio del dott. Fiorani, il quale gli assicurava di averne ritratto vantaggio in un suo malato, egli aveva fin dal 1872 sostituito alla cura, allora in uso, del calomelano per via gastrica nella polmonite, la somministrazione del rimedio per via ipodermica. Incoraggiato dai risultati ottenuti nei primi due casi gravissimi, ritentò la prova su larga scala in 87 polmonitici, dapprima soltanto in casi di eccezionale gravità, poi in casi comuni, in ogni stadio dell'affezione. La quantità di calomelano usata, che era dapprima di 10 centigrammi venne ridotta a 5; in qualche caso si fecero due o tre iniezioni; in casi rari anche quattro a distanza di 48-72 ore. Solo in undici casi si provocò ascesso, ed in essi non si ebbero che lievi modificazioni nell'andamento della polmonite.

Stando a quanto ne riferisce Arigo, comunemente dopo cinque o sei ore dalla iniezione la temperatura si abbassa (di un grado ad un grado e mezzo), il polso si fa meno frequente, il respiro meno breve; all'esame stetoscopico si riscontra un acceleramento nella evoluzione del processo. Spesso una estesa provincia del polmone, presentante il soffio caratteristico della epatizzazione, dopo 36-48 ore " *offre all'orecchio il così detto rantolo di ritorno* ".

Arigo riconosce che il calomelano introdotto sotto la cute produce più rapidamente i suoi effetti, che non somministrato epicraticamente per via gastrica, non solo, ma in tal modo si evitano gli inconvenienti che sogliono tener dietro al secondo modo di somministrazione.

Risultati analoghi a quelli di Arigo venivano ottenuti, con identico procedimento, dal dott. Rossetti in 23 ammalati.

Menici sperimentò con successo le iniezioni di protocloruro di mercurio nel tifo.

Recentemente le iniezioni di calomelano sono state proposte anche contro le artriti di natura non sifilitica. L'idea di tale applicazione è stata suggerita al dott. Toupet dalle osservazioni degli effetti rimarchevoli che il cloruro mercuroso ha sulle artropatie sifilitiche.

Il dott. De Gorsse riporta in una sua tesi 15 casi di artriti croniche consecutive ad attacchi di reumatismo articolare acuto, di reumatismo cronico *d'emblée*, di pseudo reumatismo infettivo, di artrite gonococcica e, in un caso, di artrite verosimilmente tubercolare, curati col calomelano. In tutte le osservazioni, ad eccezione di due, un reumatismo cronico consecutivo ad un attacco di reumatismo acuto ed un'artrite fibrosa dorso-cervicale, ottenne la guarigione, o almeno un considerevole miglioramento, con iniezioni (da una a nove) di tre centigrammi di calomelano. L'azione benefica si è prodotta talora subito, senza che in corrispondenza delle articolazioni lese si notassero fatti di reazione; talora dopo esacerbazione passeggiera dei fenomeni dolorosi. Essa si è manifestata con miglioramento più o meno marcato e talvolta con completa scomparsa della impotenza funzionale e dei dolori, come pure con diminuzione del versamento nella cavità e dell'ispessimento dei tessuti articolari e peri-articolari. Non si è verificato invece effetto alcuno sulle lesioni ossee.

Ricorderò infine come da Sangregorio la iniezione di calomelano sia stata proposta contro forme di emiplegia in soggetti giovani, oltre che a scopo diagnostico, a vero scopo terapeutico in casi, in cui non soltanto manca ogni dato anamnestico di infezione celtica, ma i caratteri obbiettivi della malattia non lasciano adito a pensare che la sifilide possa in alcun modo essere chiamata in causa. In tali casi il calomelano avrebbe una azione analoga, ma più energica di quella che viene attribuita ai preparati iodici nelle lesioni non specifiche.

La lunga serie dei fatti riferiti dimostra le numerose possibili applicazioni del calomelano all'infuori della terapia antisifilitica.

In questa azione del calomelano nelle forme più svariate non vi è nulla di strano, poichè è noto che anche sotto altre forme il mercurio ha servito in terapia contro affezioni diverse dalle sifilitiche.

Mi basterà accennare agli studi di Cavazzani e Castellini, che hanno usato il sublimato contro la cloroanemia ed in casi di cachessia; a quelli di Giampietro che applicò il sublimato nella tubercolosi; di Galezowski che curò colle frizioni affezioni oculari non sifilitiche; e finalmente alle applicazioni numerosissime che le iniezioni endovenose di sublimato hanno avuto in questi ultimi anni

contro una serie infinita di malattie infettive (peste, tubercolosi, lepra, reumatismo blennorragico, reumatismo poliarticolare acuto, gangrene settiche, polmonite, influenza, erisipela, malaria, meningite, febbre puerperale, infezione carbonchiosa, ecc).

Nulla di più naturale adunque che il calomelano, il quale introdotto sotto cute rappresenta uno dei mezzi più potenti e regolari di mercurializzazione dell'organismo, non abbia effetti anche superiori a quelli degli altri preparati idrargirici.

Capitolo V.

Obbiezioni portate contro il metodo Scarenzio.

Le obbiezioni che, dal momento in cui il metodo fu proposto fino ad oggi, furono contro di esso avanzate, non sono nè poche nè lievi.

Dalle complicazioni locali (ascessi, nodi dolorosi, nevriti traumatiche, ecc.) alle complicazioni generali (intossicazioni più o meno gravi) nessun argomento fu tralasciato dagli oppositori per dimostrarne la poca praticità.

Tali obbiezioni non riguardano sempre la sola iniezione di calomelano, ma si riferiscono generalmente a tutto il metodo delle iniezioni di preparati mercuriali insolubili. Per cui mi riuscirà impossibile, o quanto meno difficile, più che non mi sia stato nei capitoli precedenti, limitarmi esclusivamente a quanto concerne la iniezione di calomelano, senza interessarmi dei fatti analoghi attribuiti ad altri preparati.

È mia intenzione di trattare prima delle complicazioni che possono insorgere nel luogo della iniezione, e di passare in seguito alla disamina di quelle che si riferiscono ad un'azione generale del medicamento.

Ascessi e nodosità.

Come abbiamo visto parlando della scelta del luogo in cui deve essere praticata la iniezione, l'ascesso era, nei primi tempi del metodo, ritenuto come una conseguenza quasi immancabile e naturale della iniezione.

Scarenzio e Ricordi videro, nella loro prima serie di esperienze, mancare tale complicazione due sole volte in seguito ad iniezione di calomelano e due volte in seguito ad iniezione di ossido

nero del Moscati. La insorgenza ed il decorso dell'ascesso sono così descritti dai due autori:

“ *Durante l'atto operativo l'ammalato ha poco incomodo, oppure un senso di leggiero bruciore, che presto svanisce. Si avverte un tumoretto fluttuante ove fu spinto il liquido; poche ore dopo la parte acquea viene assorbita. Otto o dieci ore dopo l'operazione, talvolta anche prima, comincia una reazione locale, per la quale il luogo ove fu praticata la iniezione si fa un poco tumido e dolente alla pressione: la cute si arrossa leggermente per uno spazio limitato. Questo stato al giorno dopo si accresce ben di poco, o rimane stazionario. Se cresce, il braccio può farsi alquanto dolente, edematoso l'avambraccio, la cute divenire leggermente e limitatamente risipelacea, ed i movimenti inceppati.*

Uno o due giorni dopo subentra il periodo di declinazione, e la reazione si circoscrive assai bene. Al terzo giorno l'intasamento della cute si fa oscuramente fluttuante: incomincia la formazione dell'ascesso, il quale lentamente si costituisce in altri quattro o sei giorni. In quest'ultimo tempo il braccio non è più molestato e può essere mosso liberamente; l'avambraccio però talvolta non può essere esteso che ad angolo ottuso sul braccio. La suppurazione ordinariamente si fa sempre più sensibile, poi resta stazionaria; la cute sovrastante si arrossa e si assottiglia, finchè la marcia, se non è evacuata colla lancetta, si fa strada da sè al luogo della puntura. Una vera reazione flemmonosa all'infuori del punto ove fu praticata l'iniezione è estremamente rara.

L'ascesso non raggiunge mai grandi proporzioni; d'ordinario non supera la capacità di 8 a 10 grammi di pus. In molti casi la reazione è assai poca, e l'ascesso si forma senza incomodi, come un ascesso per congestione; esso decorre a freddo, se ci è permessa la espressione. „

I primi autori che saggiarono il metodo non furono in generale, in riguardo all'evitare questa complicazione locale, più fortunati di Scarenzio e Ricordi. Cosicchè Profeta già nel 1872 ha potuto fornire una statistica, desunta dai casi fino ad allora pubblicati, in cui su 332 iniezioni figurano 295 ascessi.

Ciò era in gran parte dovuto, oltre che alla facilità di infezioni, data la non possibile conoscenza delle norme di asepsi in quei tempi, ed al fatto che le iniezioni venivano praticate esclusivamente nel cellulare sottocutaneo, alle elevate dosi di calomelano che venivano iniettate, e forse alla natura dell'eccipiente.

Prova ne sia il fatto che, fin dai primi tempi, qualche pratico era riuscito a diminuire la percentuale degli ascessi consecutivi alle iniezioni. Così, p. es., già nel 1870 il Mora, il quale aveva sostituito alla glicerina ed all'acqua gommosa l'acqua distillata, asserisce che l'ascesso era diventato nei suoi malati un fatto *eccezionale*; Pirocchi e Porlezza dimostrano che con dosi ridotte del medicamento " *si può evitare sempre l'ascesso, se abbiasi cura di non applicare sulla località cataplasmi emollienti, e di non incidere la cute alla comparsa della lieve fluttuazione, la quale, abbandonata a sè stessa, in brevissima tempo scompare del tutto per il graduale assorbimento dei materiali liquidi* ".

A diminuire il numero degli ascessi erano, colla riduzione della dose del calomelano iniettato, riusciti anche Scarenzio e Schopf. Questi, mentre aveva avuto nei primi tentativi costante formazione di ascesso, al quale erano conseguiti talora flemmoni che avevano preso carattere pernicioso, constatava che, abbassando la quantità del rimedio a centigr. 2,5 ed a centigr. 1,7, si provocava soltanto la formazione di un nodulo grosso all'incirca rispettivamente come una noce od una nocciuola, che si riassorbiva quasi completamente in 3 a 5 giorni.

Ad uguali risultati pervennero in seguito gli autori, che si attennero al concetto di usare quantità piccole di calomelano per ogni singola iniezione.

Così, p. es., Formenti su sette iniezioni ha osservato un solo ascesso; Arigo su 87 malati ha notato solo 11 volte l'insorgenza di tale complicazione.

Tizzoni non ricorda che scarso numero di suppurazioni consecutive alle iniezioni; Sigmund, nel 1876, su 631 iniezioni, di cui 41 di calomelano, registra solo 5 ascessi; nella seconda edizione delle sue lezioni intorno alla terapia sifilitica, su più di mille iniezioni, di cui 87 di calomelano, ne conta 11; nella terza edizione, su 1300 sifilitici curati, di cui 141 col calomelano, ne osserva solo 14.

Schilling nota che in molti malati suoi e del Maiocchi si era potuto evitare la suppurazione locale specialmente per mezzo della compressione fatta con fasciature adatte o colla applicazione di collodion.

Ma, non ostante queste fortunate eccezioni, le apprensioni dei pratici non venivano soverchiamente diminuite, e, per la maggioranza, l'ascesso continuava ad essere ritenuto una complicazione necessaria ed indispensabile, che ostacolava la diffusione del metodo, per quanto da nessuno, fuori che dallo Schopf e dal Profeta

si accennasse alla possibilità che l'ascesso avesse a prendere forme gravi e pericolose.

È soltanto dopo la modificazione di Smirnoff (modificazione di cui invano un tenace e troppo personale oppositore del sifilografo finlandese ha tentato di diminuire l'importanza, basandosi su alcuni dei fatti ora riferiti, in cui si era da altri autori riuscito ad evitare l'ascesso) e dopo l'introduzione delle iniezioni inframuscolari, che è stata resa possibile la diminuzione costante e progressiva fino alla soppressione completa di questa complicazione.

Smirnoff nel suo primo lavoro del 1883 dà una percentuale di ascessi ancor rilevante (35 % nelle donne, 6 % nell'uomo). Tale proporzione discende al 10 % nelle statistiche di Lundberg, ed al 4 % nelle successive di Smirnoff. Watraszewski su 257 iniezioni non ha che 4 ascessi, di cui 3 in donne; Moberg su più di 100 iniezioni e Roos su 80 ne osservano uno solo.

Neisser, usando la sospensione in soluzione di cloruro sodico, annovera nella sua prima statistica 31 ascessi su 717 iniezioni, ma tale numero diminuisce considerevolmente nelle statistiche successive, dopo che alla soluzione di cloruro sodico venne sostituito, come eccipiente, l'olio d'ulive.

Kopp e Chotzen danno ancora un numero elevato di ascessi (su 1523 iniezioni 72 ascessi, dei quali 12 in maschi e 60 in femmine). Harttung non ne conta che 6 su 225 iniezioni; Lesser 8 su 154 iniezioni; Krecke 21 su 163 iniezioni; Caire 2 soli su 300 iniezioni; Hoffmann 5 su 96 iniezioni; Haudring 15 su 294 iniezioni; Mucharinsky 1 su 47 iniezioni; Arcari 10 su 241 iniezioni; Welander 27 su 159 iniezioni; Stchegolew 6 su 80 iniezioni; Fedotow 3 su 182 iniezioni; Petersen il 4 per cento.

Gli ulteriori perfezionamenti della tecnica, specialmente in rapporto al dosaggio, alla purezza dei preparati da iniettare ed alla accuratezza delle norme di asepsi, permisero risultati ancor più favorevoli.

Così Balzer, che in una prima serie di iniezioni aveva avuto a lamentare il 14 % di ascessi, li vide presto ridotti al 4 %, e, più tardi, li potè completamente evitare.

La proporzione data da Thibierge è inferiore all'uno per cento, da Fournier e da Portalier è dell'uno per cento, da Barthélemy dell'uno per cinquecento. Besnier e Feulard ne osservarono rarissimi. Galliot non ne vide alcuno su 450 iniezioni, così pure Dutrelepont, Pontoppidan, Leloir e Tavernier (quest'ultimi su 875 iniezioni non osservarono ascessi ma 70 ematoceli), Du Castel, Finger (su

229 iniezioni), Reinhard, Klotz (in nove anni di pratica), Vogeler, Gerson, Bender (il quale con sospensione in soluzione di cloruro di sodio ne aveva avuto a lamentare il 23 %), Kühn (che colla sospensione in soluzione di cloruro di sodio ne aveva osservato il 7 %), Levy Bing (che aveva notato 3 ascessi usando la sospensione in soluzione di cloruro di sodio ed uno colla mucilaggine di gomma).

Interessante sotto questo riguardo, per dimostrare come i perfezionamenti della tecnica abbiano portato gradualmente alla quasi completa soppressione degli ascessi, è la seguente statistica di Nicolich, il quale ha avuto campo di estendere le osservazioni sue su un numero rilevante di iniezioni, usando, esclusivamente o quasi, nella terapia antisifilitica il metodo Scarenzio:

NEGLI UOMINI.

Anni	Numero delle iniezioni	Percentuale degli ascessi
1887	368	5, 7
1888	335	3, 8
1889	337	1, 3
1890	221	0,45
1891	270	0,74
1892	388	0,51
1893	354	0,28
1894	297	0,67
1895	134	1,18
1896	302	0,33
1897	279	0,72

NELLE DONNE.

Anni	Numero delle iniezioni	Percentuale degli ascessi
1888	87	16
1889	140	22
1890	174	15
1891	174	18, 3
1892	240	4,16
1893	228	4,82
1894	216	7,40
1895	134	6,71
1896	173	1,15
1897	106	3,77

Nella Clinica dermosifilopatica di Pavia, in questi ultimi anni, gli ascessi sono diventati una assoluta rarità; su migliaia di iniezioni non ci occorse di notare che un numero scarsissimo di ascessi, circoscritti, sottocutanei, quasi esclusivamente nelle donne a pannicolo adiposo spesso.

L'ascesso che può, oramai in casi eccezionali, seguire alla iniezione di calomelano, prende punto di partenza dal focolaio in cui la massa della iniezione è stata versata, oppure da un punto qualunque della via seguita dall'ago per penetrare in profondità.

Questo fatto è stato messo in evidenza da Smirnoff, il quale ha osservato come l'ascesso di focolaio sia molto più raro di quello del tragitto, e come anch'esso non presenti carattere alcuno di gravità. Anche quando il senso di fluttuazione è spiccato, e la cute sovrastante arrossata ed assottigliata, avviene rarissimamente (Smirnoff ne osservò solo tre casi) che l'ascesso si apra all'esterno, e quasi sempre il riassorbimento è rapido e completo.

L'ascesso del tragitto è di proporzioni notevolmente più limitate, a forma di cono coll'apice rivolto verso la cute, colla quale prende rapidamente aderenza. Esso non contiene che poche goccie da 5 a 10, in casi rari 1 a 2 grammi di pus, il quale però tende ad aprirsi un varco verso l'esterno.

Dopo che è divenuta generale, o quasi, la norma di praticare la iniezione nel tessuto muscolare, gli ascessi del focolaio sono divenuti di una estrema rarità, si che è lecito affermare che, se alcuno di tali ascessi ancora si osserva, ciò avviene quando la massa, non spinta a sufficiente profondità, rimane entro al cellulare sottocutaneo.

La facilità di reagire intensamente del tessuto sottocutaneo e la sua situazione superficiale ci spiegano perchè facile, e relativamente frequente in confronto agli ascessi profondi, sia la formazione degli ascessi del tragitto, evitabili però anch'essi seguendo opportune norme di tecnica. Ci dimostrano anche la ragione della maggior frequenza di ascessi nella donna (ammessa da Smirnoff, Neisser, Balzer, Nicolich, ecc.), in confronto all'uomo, poichè nella donna il tessuto cellulare sottocutaneo, specialmente nella regione glutea, è alle volte così spesso che difficilmente si riesce ad attraversarlo con aghi di lunghezza comune.

Se rara, ed anzi al giorno d'oggi assolutamente eccezionale, è la formazione di un vero ascesso, assai frequente è la constata-

zione, nel punto in cui praticasi la iniezione, di infiltrazioni estese e di nodosità, le quali sono l'indice della reazione dei tessuti ed assomigliano per il meccanismo di loro formazione, e salvo il grado di intensità delle lesioni, all'ascesso.

La formazione di nodi era già stata avvertita dai primi sperimentatori che erano riusciti ad evitare la comparsa e l'apertura dell'ascesso. Maggior importanza ha assunto questa complicazione locale, man mano che la preoccupazione per l'ascesso è andata attenuandosi. Difatti nel periodo susseguente alle ricerche dello Smirnoff la formazione di nodosità è stata la obbiezione che ha sostituito, per gli oppositori del metodo, quella oramai tramontata dell'ascesso.

Smirnoff distingueva i fatti infiammatori acuti locali, dovuti alla presenza del calomelano come corpo estraneo in mezzo ai tessuti piuttosto che all'azione irritante del sale solubile in cui il calomelano veniva trasformandosi, dagli induramenti a decorso lento, che potevano prodursi attorno ai focolai, e che, pur essendo anch'essi di natura infiammatoria, differivano dalle flogosi acute per l'assenza quasi costante di dolore, per la nessuna tendenza a suppurare, per il riassorbimento lento e non completantesi talora che dopo mesi.

Tutti gli autori che hanno avuto in seguito opportunità di praticare iniezioni di calomelano hanno potuto verificare come solo raramente l'iniezione del sale mercuriale in mezzo ai tessuti non provochi, rapidamente o lentamente, fenomeni di reazione, determinante appunto la formazione di focolai d'infiltrazione più o meno circoscritti e più o meno persistenti.

In alcuni casi tali fatti reattivi sono così poco intensi da passare quasi inosservati; colla palpazione più accurata della parte non si riesce talora a mettere in evidenza alcuna zona infiltrata, o si riscontra soltanto un infiltramento poco resistente, non ben delimitato, dolente alla pressione, delle dimensioni di circa un uovo di piccione, il quale compare di regola al secondo giorno dalla iniezione, si accentua verso il terzo o quarto giorno e svanisce dal quinto al decimo o dodicesimo.

Alcune volte però i fatti infiammatori si mostrano un po' più intensi, e la zona di infiltrazione più vasta, diffusa. I tessuti in mezzo ai quali viene praticata l'iniezione si tumefanno notevolmente; la tumefazione di solito pastosa o, quanto meno, non soverchiamente resistente e dura, non è costantemente uniforme attorno al punto

iniettato, e non ha sempre forma rotonda; talora si sviluppa più da un lato che dall'altro, più secondo l'una che l'altra direzione (generalmente in direzione obliqua seguendo, quando l'iniezione sia intramuscolare, quella dei fasci dei muscoli), prendendo frequentemente forma ovoidale. I margini si perdono insensibilmente nel tessuto sano. La zona tumefatta è in grado vario dolente alla pressione e nei movimenti.

Nella maggior parte dei casi i fenomeni reattivi si arrestano, dopo il terzo o quarto giorno, a questo punto, ed inizia la regressione. In casi rarissimi, quando almeno si rimanga alle comuni dosi di 5 a 10 centigrammi, la zona infiammata prende notevoli dimensioni, occupando talora, ad es., tutta la porzione alta della regione glutea; la parte si fa tesa e resistente, maggiormente dolente alla pressione e spontaneamente; la cute sovrastante è calda, talvolta fortemente arrossata, sì da far temere lo sviluppo di un ascesso flemmonoso; evenienza però che mai non si verifica, poichè, anche giunti a questo punto, è possibile, anzi quasi costante, la regressione dei fenomeni flogistici, la quale si compie in modo rapido, sia spontaneamente che, meglio ancora, sotto l'influsso di cure adiuvanti.

Qualunque sia il grado di intensità che i fatti reattivi locali possano in seguito raggiungere, essi cominciano a rendersi evidenti in seconda o terza giornata; si danno però casi in cui la loro insorgenza è notevolmente rapida (poche ore dopo la iniezione), oppure soverchiamente ritardata (quinta o sesta giornata).

I fenomeni infiammatori possono regredire completamente nel corso di pochi giorni, senza che permangano tracce apprezzabili della loro esistenza; è questa una contingenza abbastanza frequente, per cui è facile, già al sesto od al settimo giorno della iniezione, non trovare più alcuna traccia della zona di reazione.

In taluni casi però la scomparsa della infiltrazione avviene più lentamente. Il focolaio infiammatorio perde i caratteri di lesione acuta, e si riduce notevolmente di volume, cedendo il posto ad una tumefazione tonda od ovoidale, liscia, a contorni ben definiti, di solito scarsamente o per nulla affatto dolente alla pressione, di consistenza elastica, talora con senso di fluttuazione profonda.

Tali nodosità hanno, di regola, sede sottoaponeurotica, ed allora la cute al disopra di esse è normalmente libera e spostabile. Quando però l'iniezione sia accidentalmente o per volontà dell'operatore caduta nel connettivo sottocutaneo, oppure qualche goccia del liquido sia stata abbandonata in mezzo al tessuto stesso nel ritirare l'ago

dalla ferita, può il nodo avvicinarsi alla cute e prendere con essa aderenza. In generale allora la cute si mostra, in una piccola zona circolare, infiltrata, di colorito bleu violaceo, aderente ad un piccolo tumore sottocutaneo.

Jullien ha studiato la forma ed il decorso del focolaio da calomelano per mezzo della radiografia. Egli ha così potuto constatare che il focolaio si costituisce sotto forma allungata nel senso delle fibre muscolari, quando l'iniezione venga fatta in mezzo ai muscoli lunghi della coscia; quando invece si tratta di *gomme calomelaniche*, come Jullien le chiama, della natica, si ottiene una immagine di nodo appiattito o vagamente sferico. Il sale mercuriale, che si rivela nelle radiografie sotto forma di macchie scure, si alloga fra i glutei e si distende sulle aponeurosi che li separano; alla periferia della zona infiltrata si vedono sempre disegnarsi dei prolungamenti, delle digitazioni, che danno al focolaio un'apparenza plurilobata o polipoide.

Il riassorbimento completo dei nodi è sempre possibile in limiti però vari di tempo. E così, mentre in generale dopo dieci, venti giorni, un mese al massimo non si riesce a riscontrare alla palpazione traccia del focolaio, o si percepisce soltanto un induramento circoscritto della grossezza di un cece o di un fagiuolo, sono stati descritti casi in cui i nodi sono persistiti per un tempo assai lungo. Vogeler, ad es., ha visto una tumefazione grossa come un ovo rimanere stazionaria ancora dopo undici settimane; Morel Lavallée ha trovato, dopo sei mesi, in due donne nodosità superficiali che avevano preso una tinta bleu nerastra; lo stesso reperto è stato descritto da Portalier; Audry ne ha visto persistere alcuni per anni interi.

Tali fatti, per quanto riguarda il calomelano, sono però eccezionali, e d'altra parte, fuor che nel caso riferito da Vogeler, nel quale si dovette intervenire chirurgicamente, come in una osservazione di Augagneur, in cui l'agente provocatore del nodo era stato l'olio grigio, non hanno esposto mai il malato ad alcun pericolo. A meno che come tale non voglia riguardarsi la complicazione descritta in un caso da Hallopeau, il quale avrebbe visto sopravvenire, al posto di nodosità lasciate da iniezioni di ossido giallo praticate otto mesi innanzi, altrettante gomme molto resistenti alla cura.

Ma se rara è la persistenza di nodi sensibili alla palpazione, frequente è invece il riscontrare, anche ad epoche lontane dalle iniezioni, traccie cicatriziali nella profondità dei tessuti; tali cica-

trici, le quali rappresentano l'esito delle modificazioni anatomiche che la presenza del calomelano desta nei tessuti, offrono un senso di resistenza speciale all'ago che venga infisso profondamente per una nuova iniezione, ma non recano mai disturbo alcuno al paziente.

Costituzione anatomica ed eziologia degli ascessi e dei nodi consecutivi alla iniezione di calomelano.

I primi autori che si sono occupati a studiare la struttura istologica del focolaio da calomelano si sono valsi di ricerche sperimentali sugli animali.

A. Mazza, il quale si è più particolarmente prefisso di ricercare le cause determinanti l'ascesso consecutivo alla iniezione sottocutanea di calomelano, lo descrive come costituito, nel cane, da una parte centrale formata da tessuto in preda a necrosi da coagulazione, e circondata da una ricca infiltrazione di leucociti, i quali in molti punti appaiono ben conservati, in altri hanno perduto i loro contorni netti e sembrano alterati da processi distruttivi. Il limite delle pareti dell'ascesso è costituito da uno strato granuloso, formato da un accumulo stipato di leucociti, alcuni dei quali in preda a degenerazione granulosa.

Chotzen così ricostruisce, con ricerche su animali, il modo di formazione delle lesioni consecutive alle iniezioni: a contatto degli umori dell'organismo si separa dalle particelle di calomelano del mercurio metallico in forma di piccole sferette, le quali subiscono la trasformazione in sublimato. Il sublimato genera infiammazione con uscita dai vasi di siero e di globuli bianchi; e così, già dopo ventiquattr'ore, si ha deposito di fibrina anche a distanza dal focolaio di calomelano. Accanto alla essudazione fibrinosa si hanno fatti di distruzione del tessuto e formazione di pus liquido verdegiallognolo. I fatti di riparazione del tessuto si iniziano prima che il deposito di calomelano sia completamente disciolto.

Balzer e Klumpke, iniettando alle cavie dosi elevate, tali da procurare la morte in 36 a 48 ore, non trovarono alterazioni infiammatorie gravi nelle pareti del focolaio. Iniettando invece dosi deboli, ed esaminando i nodi formatisi dopo tre settimane, un mese, due mesi, riscontrarono sempre un focolaio di necrosi grosso come una lenticchia, formato da connettivo mortificato ed in via di degenerazione grassosa; alla periferia del focolaio i vasi erano obliterati.

Balzer e Klumpke attribuiscono la necrosi e la consecutiva degenerazione grassa all'azione coagulante esercitata dal sale mercuriale e alla obliterazione dei vasi periferici. I tessuti alterati si riassorbono gradatamente.

Secondo Balzer e Reblaub, iniettando nei muscoli dell'olio grigio, si producono delle collezioni ematico-purulente che si limitano al tessuto connettivo interstiziale senza provocare, a differenza delle iniezioni di ossido giallo e di calomelano, nè alterazioni profonde, nè necrosi del tessuto muscolare; per questo fatto la risoluzione di tali nodi avviene più completamente di quel che non succeda per i due sali mercuriali accennati.

Uno studio sperimentale accurato sulla formazione degli ascessi da iniezione di preparati mercuriali insolubili è dovuto a Jadasshon. Praticando iniezioni intramuscolari di salicilato e di timolato di mercurio in conigli, questo autore ha trovato dopo 18 a 48 ore focolai fusiformi disposti parallelamente ai fasci del muscolo, contenenti nella parte centrale residui del sale e dell'olio di vaselina iniettati, assieme a detriti di fibre muscolari ed a gocciole di grasso. Attorno a questa parte centrale sta una massa grigio-scura, formata da sferette nere splendenti situate in mezzo a fibre muscolari non molto alterate, e da cristalli brunastri di forma irregolare. Il tessuto muscolare, che si trova a contatto di questa massa, offre notevoli alterazioni; alcune fibre sono trasformate in masse granulose ed amorfe, assumenti colorazione omogenea. Nelle parti circostanti si riscontra soltanto infiltrazione del connettivo interfascicolare e lieve aumento dei nuclei del sarcolemma.

Nei focolai datanti da 4 ad 8 giorni non si trovano più cristalli del sale mercuriale nella parte centrale; le fibre muscolari della zona circostante sono qua e là profondamente alterate; talora prendono forma ondulata; tra di esse si osservano sempre notevoli quantità di mercurio. Nella porzione esterna si vedono fibre degenerate e di aspetto vitreo, ed attorno ad esse uno strato di connettivo infiltrato di cellule rotonde. I nuclei del sarcolemma e del perimisio interno sono in via di proliferazione.

Dopo quattro settimane rimangono ancora focolai ovali di discreta grossezza, nella cui parte periferica si trovano fasci muscolari ben conservati, lievemente iperemici e infiltrati, limitati verso l'interno da una zona bianca, opaca, di più di 2 mm. di larghezza, formata da una massa necrotica e contenente ancora sferette di mercurio.

Nelle pareti del focolaio Jadasshon ha trovato stravasi non molto considerevoli e fatti infiammatori nell'avventizia dei vasi, che in alcuni punti sembrano compressi, in altri trombosati. Ma questi fatti sono consecutivi alle altre lesioni, per cui egli non divide l'opinione di Balzer circa l'importanza che le alterazioni vasali possono avere nel provocare la necrosi della parte centrale del nodo.

Per seguire l'ordine cronologico accennerò alle ricerche di Cheminade, il quale sui conigli ha verificato che il tessuto, dapprima riccamente vascolarizzato ed echimotico del focolaio sottocutaneo da calomelano, perde a poco a poco la sua tinta rosso-carica per prenderne una bianco-giallognola, e trasformarsi in una sostanza simile al sego.

Analoghe ricerche ha praticato Arnozan pure sui conigli, osservando come la tumefazione infiammatoria conseguente alla iniezione lasci il posto rapidamente ad una nodosità circoscritta del volume di una piccola noce. Tale nodosità facilmente isolabile, rivestita di parete spessa, presenta nel suo centro una sostanza giallo-paglierina, cremosa, molle, riempiente tutta la cavità e dovuta a mortificazione di tessuto connettivo.

Esperienze molto diligenti, dirette a stabilire sugli animali il modo di reazione locale all'azione del calomelano, sono quelle di De-Michele.

De-Michele si servì per le sue esperienze di conigli e di cavie, a cui praticò iniezioni di calomelano (milligr. 2 a 5) sospeso in olio di vaselina. I nodi risultanti avevano forma rotondeggiante se erano situati nel connettivo, forma allungata irregolare se tra le fibre muscolari, ed il loro volume era in ragione inversa dell'età. I più giovani presentavansi macroscopicamente costituiti di una parte centrale simile a sostanza caseosa, molle, perfettamente bianca ed omogenea, salvo che al centro, dove esisteva una macchia grigiastra, e di una parte esterna di color bianco avorio splendente, resistentissima, che circondava la parte centrale a guisa di guscio.

I nodi più antichi mostravano ancora le stesse due zone, ma i rapporti tra la prima e la seconda erano alquanto mutati; così, mentre la prima andava sempre più impicciolendosi, e la macchia centrale accennava a scomparire, lo spessore della esterna aumentava; finchè in noduli più vecchi la sostanza centrale era scomparsa del tutto, e non residuava altro che un piccolo nodicino costituito da tessuto fibroso bianco e splendente.

All'esame istologico De-Michele rilevava che i nodi giovani (3° e 4° giorno), situati nel connettivo, erano costituiti da un accumulo

di leucociti in modo da simulare una raccolta acuta purulenta; il focolaio non era limitato da tessuto normale o neoformato, ma si continuava con una infiltrazione del connettivo più vicino.

Nei nodi inframuscolari il connettivo interfibrillare ed il perimisio apparivano infiltrati da enorme quantità di globuli bianchi, e le fibre muscolari, comprese nella zona infiltrata, compresse ed impicciolite. Sì negli uni che negli altri si potevano osservare ancora granuli di calomelano.

Nei nodi di sei a sette giorni la raccolta centrale persisteva sempre, limitata però da una sottile capsula di connettivo neoformato; nei noduli inframuscolari, in mezzo alla zona centrale si osservava ancora qualche fibra muscolare semi-atrofizzata; notevolmente compresse ed assottigliate erano le fibre della zona esterna.

Nei tumoretti di nove a dieci giorni la capsula connettivale era maggiormente ispessita e più avanzata l'atrofia delle fibre muscolari; la raccolta centrale era ridotta ad un fino detrito con scarsi resti di fibre striate e con pochissimi granuli di calomelano.

Nei nodi di quattordici o quindici giorni ed in quelli di venti non si trovavano più granuli di calomelano; l'infiltrazione delle parti circostanti era notevolmente diminuita, la capsula progressivamente ispessita ed il focolaio centrale sempre più ristretto.

Dopo venticinque a trentatrè giorni la massa del nodo non appariva costituita che da tessuto fibroso neoformato, di forma regolare o, specialmente nel tessuto muscolare, con propaggini espandentisi nel connettivo interfibrillare. Le parti circostanti erano normali: solo le fibre muscolari più vicine apparivano completamente atrofizzate per la forte compressione subìta dalle gittate di tessuto fibroso formatesi fra di esse.

La struttura anatomica del focolaio di iniezione fu studiata, oltre che con ricerche sperimentali sugli animali, anche direttamente sull'uomo.

In un bambino di tre anni (osserv. 19ª), morto dopo 14 giorni da una iniezione di 20 centigrammi di calomelano al braccio, Scarenzio e Ricordi hanno potuto constatare che l'ascesso conteneva solo poche goccie di pus flemmonoso; le pareti erano tappezzate da una leggiera pellicola biancastra, nella quale l'analisi chimica svelava la presenza di calomelano. Attorno a tale pellicola esisteva una infiltrazione molto accentuata, con ispessimento del connettivo circostante.

Nel centro dell'ascesso si trovava un frammento di tessuto connettivo mortificato contenente esso pure traccie del preparato mercuriale.

Smirnoff, accanto ad ascessi contenenti vero pus in quantità scarsa, ha descritto alcune raccolte formate di liquido sanguinolento, raccolte che egli credeva prodotte da spandimento di sangue per ferita di una vena.

Balzer ha dimostrato come abitualmente nell'ascesso da calomelano si trovi un liquido di color cioccolato, contenente scarsi leucociti, molti globuli rossi, grandi cellule connettive in degenerazione granulo-grassosa, grasso, gocciole di olio, cristalli di acido grasso e granuli di mercurio.

Costituzione analoga ha trovato A. Mazza per il pus di ascessi della regione temporale. Le raccolte recenti sono costituite da corpuscoli rossi del sangue e da piccoli brandelli di masse fibrinose e di tessuto necrotico. Le raccolte più antiche (12-14 giorni) risultano di liquido contenente, assieme a molti leucociti, grandi cellule polinucleate, piene di goccioline adipose e di granuli albuminoidi, simili a quei grossi elementi che si trovano in focolai di rammollimento nel cervello, e cristalli aghiformi, che rassomigliano a quelli che si riscontrano talvolta nei tessuti mortificati, nei focolai di gangrena polmonare, e nelle raccolte marciose.

Esaminando i piccoli cenci necrotici, che escono dai focolai a varia epoca di sviluppo, ne trovò alcuni costituiti da connettivo completamente mortificato, altri invece nei quali si poteva distinguere bene il connettivo, i vasi, alcuni dei quali pieni di sangue, e fasci muscolari, le cui fibre mostravano le caratteristiche della degenerazione cerea. Da tale costituzione dei cenci Mazza arguiva che il sequestro dei brani di tessuto da parte del processo infiammatorio doveva procedere con notevole lentezza.

Petersen, in alcune autopsie di malati morti per affezioni intercorrenti, ha trovato che il calomelano produce di regola fenomeni necrotici nei muscoli, più intensi di quelli provocati dal salicilato e dall'ossido giallo.

Le prime ricerche istologiche eseguite su nodi enucleati *in toto* dal tessuto, e consecutivi ad iniezione di calomelano nell'uomo, sono state fatte da Balzer.

Questo autore, avendo avuto l'opportunità di studiare, in una donna morta per fenomeni polmonari, quattro focolai dovuti ad iniezione di calomelano e di ossido giallo, ha potuto osservare come

essi risultassero formati di una zona centrale molle, costituita da elementi cellulari granulosi, analoga alla zona centrale dei tubercoli e delle gomme rammollite; di una zona media formata di cellule embrionali, con sostanza intercellulare fibrillare analoga anch'essa alla zona embrionaria delle gomme e dei tubercoli; di una zona periferica in cui si potevano osservare delle lesioni infiammatorie più o meno intense a seconda dei vari punti. Per cui ha concluso che il focolaio da sali insolubili di mercurio riproduce il tipo delle lesioni della pseudo-tubercolosi sperimentale.

In seguito Balzer ha potuto dimostrare che i vasi delle parti circostanti al nodo sono obliterati.

Sotto il nome di granuloma mercuriale Roth ha più tardi descritto lesioni analoghe in un focolaio datante da tre mesi e dovuto ad iniezione di olio grigio.

Jullien, in un individuo venuto a morte per sifilide cerebrale, ha potuto rintracciare nella massa dei glutei, accanto a nodi sclerosati, una piccola collezione di liquido cremoso contenuta in una tasca ben delimitata in mezzo alle fibre muscolari, e tappezzata internamente da una parete liscia, simile ad una mucosa, senza alcuna traccia di infiammazione alla periferia. Tale focolaio corrispondeva al sito di una iniezione praticata tre mesi innanzi.

L'esame istologico delle pareti ha dato i seguenti risultati: I frammenti muscolari sono scavati da cavità leggermente anfrattuose, tappezzate da parete villosa, sottile e grigiastra. Nelle sezioni si possono distinguere quattro zone: la prima rappresentata dall'aponeurosi assottigliata, che limita all'esterno il muscolo; la seconda costituita da fasci muscolari sottili, circondati di grandi zone di tessuto connettivo sclerosato e intersecati da vasi sanguigni e linfatici beanti; la terza da connettivo infiltrato da piccole cellule rotonde, ed avente l'aspetto di un tessuto di granulazione, in mezzo a cui trovansi fasci muscolari sparsi, dissociati, considerevolmente diminuiti di spessore, e con nuclei in via di proliferazione; la quarta da uno strato di leucociti in parte mortificati e disfatti.

La costituzione dei nodi di infiltrazione nell'uomo fu pure accuratamente studiata, su lesioni però provocate non dal calomelano ma dal salicilato di mercurio, da Wolters.

Wolters, procedendo alla autopsia di una donna morta per tubercolosi, la quale aveva ricevuto nel corso di tre anni 62 iniezioni inframuscolari di salicilato di mercurio, rinvenne nello spessore dei glutei numerosi nodi antichi, fibrosi, di forma fusata, di colorito giallo-

brunastro, d'aspetto vitreo, che all'esame microscopico risultarono costituiti di un reticolo connettivale ricco di cellule, in mezzo al quale esistevano lacune di forma generalmente tondeggiante, ripiene alcune evidentemente di grasso, rivestite altre da cellule appiattite di aspetto endoteliale. Basandosi su questo reperto Wolters arguì che il tessuto muscolare fosse stato sostituito da grasso e da spazi linfatici.

Ma in seguito, in una nuova pubblicazione, egli modificava notevolmente tale sua idea.

Avendo avuto l'opportunità di studiare istologicamente nodi di data relativamente recente (tre a cinque mesi), provocati anch'essi da iniezione di salicilato di mercurio, potè dimostrare come la distruzione del tessuto muscolare fosse dovuta ad una esuberante proliferazione di connettivo, le cui trabecole, comprimendo d'ogni lato le fibre muscolari, andavano trasformandole in masse di apparenza vitrea, friabili, che finivano per frammentarsi e distruggersi. Anche in mezzo a questi nodi più recenti Wolters potè mettere in evidenza larghi canali tappezzati di nuclei allungati ed interrotti qua e là da setti trasversali. Tali nuclei non appartenevano a cellule endoteliali, ma erano derivati per proliferazione attiva dal sarcolemma delle fibre, che erano andate incontro a processi di disfacimento.

Più recenti sono le ricerche di Allgeyer sullo stesso argomento.

Allgeyer ha potuto esaminare due focolai della regione deltoidea, conseguenti ad iniezione di calomelano sospeso in olio di vaselina, e datanti da 30 giorni il primo (5 centigr. di calomelano), da 22 il secondo (10 centigr. di calomelano).

Durante gli ultimi giorni di vita del paziente non si era avvertito alla parte nulla di anormale, fuor che un po' di arrossamento e di infiltrazione da un sol lato.

Dopo morte, all'ispezione della regione deltoidea, in corrispondenza del punto in cui si era praticata la prima iniezione, si trovò la cute saldata all'aponeurosi; al disotto esisteva una cavità fusiforme attraversante tutta la massa muscolare e ripiena di detrito purulento bianco-verdastro. Il deltoide del lato opposto, nello spessore del quale era stata praticata la seconda iniezione, appariva infiltrato in tutta la sua lunghezza da una poltiglia sanguinolenta.

L'esame istologico di frammenti del tessuto limitante la raccolta purulenta ha dimostrato che la parete del secondo focolaio di iniezione era formata da una zona interna granulosa di detriti cellulari,

con scarse fibre elastiche e senza elementi muscolari, alla quale seguiva, verso l'esterno, una zona di infiltrazione contenente poche fibre muscolari, rilevabili come dischi irregolarmente rotondi, di cui alcuni di diametro superiore a quello delle fibre normali, e colorantisi coll'acido picrico più intensamente degli elementi muscolari sani. Tali dischi offrivano delle lacune, in cui si erano insinuate delle cellule di infiltrazione. All'infuori di questà zona esisteva uno strato di connettivo giovane, ricco di cellule, in mezzo al quale si vedevano fibre muscolari in via di degenerazione. Mentre le fibre sono dissociate dalle trabecole connettivali, i nuclei muscolari vanno moltiplicandosi e circondandosi di un alone protoplasmatico, dando così luogo alla formazione dei così detti corpuscoli muscolari. La confluenza di più nuclei può dare alla sezione trasversale di una fibra l'aspetto di cellula gigante. La presenza dei corpuscoli muscolari può essere sola a testimoniare del luogo in cui prima esistevano fibre muscolari; talora invece permangono, al posto delle fibre, spazi vuoti, isolati o confluenti. Delle fibre ancora esistenti alcune si mostrano dentellate ed accolgono nelle loro lacune i nuclei muscolari; altre, prima grosse e tozze, si restringono ad un tratto in un sottilissimo filo, per aumentare poi di nuovo di volume; altre ancora si dividono in tanti cordoni, che poi, ricongiungendosi, vengono a circoscrivere degli spazi allungati; altre infine si sfibrillano longitudinalmente come in una matassa di fili. La striatura trasversale è in tali fibre mancante o appena accennata. Qua e là in mezzo al tessuto sono sparsi ammassi di pigmento ematico. Verso l'esterno, direttamente confinante colla zona ora descritta, o separato da cordoni fibrosi o da versamenti sanguigni, esiste uno strato muscolare, le cui alterazioni consistono essenzialmente in un'atrofia semplice, che si può seguire fino a grande distanza dal focolaio centrale. In alcuni punti tale atrofia è così avanzata che gli otricoli sarcolemmatici rimangono vuoti o quasi; il perimisio è ispessito ed ispessite pure le pareti vasali. La zona distale del focolaio è formata in gran parte di tessuto fibroso; sono abbondanti gli elementi cellulari, mentre non vi è più traccia delle fibre muscolari; essa è attraversata da lacune non provviste di alcun rivestimento.

Nel focolaio più antico le lesioni, pur non differendo sostanzialmente, sono di grado più elevato. I limiti fra le varie sezioni della parete del focolaio sono così irregolari e confusi che non riesce possibile la distinzione di zone. La parte granulosa, formata da detriti cellulari, non costituisce solo il rivestimento della cavità

centrale, ma si diffonde anche per numerose propaggini nel tessuto circostante, ed in alcuni punti raggiunge l'aponeurosi. Alla periferia di questi territori necrosati si trovano numerose fibre muscolari di aspetto omogeneo, riunite a piccoli fasci.

Audry, avendo avuto occasione di studiare istologicamente un focolaio seguìto ad una iniezione di calomelano praticata tre anni innanzi, e formato da una specie di tessuto alveolare, solcato da cavità circolari di dimensioni varie, ha ammesso che il sale mercuriale provochi un processo di miosite intensa interstiziale, con conseguente trasformazione fibrosa; egli crede che il sarcolemma non abbia alcuna speciale importanza nel meccanismo di produzione di tali fatti, ma che si distrugga assieme al tessuto muscolare soltanto per la pressione del connettivo fibroso.

In un tumore della regione della natica, grosso come una noce, e provocato da una iniezione di timolato di mercurio fatta sei anni prima, Chotzen ha recentemente potuto constatare che il nodo era formato di una parte centrale, con detrito granuloso composto di resti di connettivo, di globuli bianchi alterati e di cristalli di emina, e di zone periferiche stratificate, formate, le più interne, da connettivo lasso infiltrato da leucociti e attraversato da lacune, le più esterne da strati connettivali più compatti e con scarse lacune. Nel detrito centrale, nelle lacune delle zone interne della parete, e nei vasi trovò ancora cristalli del sale mercuriale. In base a questo fatto Chotzen pensa che il focolaio abbia subìto, in causa della compressione meccanica dei tessuti e di lesioni endoarteriose, un arresto di sviluppo in un periodo, che egli, per esperienze comparative eseguite sul cane, fa risalire ad un'epoca oscillante tra i 5 ed i 14 giorni dopo l'iniezione.

Queste ricerche, e specialmente le più recenti e complete, dimostrano ad evidenza che il calomelano, nello stesso modo che gli altri sali insolubili di mercurio, e forse più di essi, provoca nei tessuti una reazione infiammatoria, ed esercita un'azione distruttiva specialmente sugli elementi del tessuto muscolare, i quali, in corrispondenza del focolaio di iniezione, vanno incontro a mortificazione diretta od a degenerazione risultante da alterazioni del protoplasma delle fibre con proliferazione nucleare e formazione di corpuscoli muscolari, oppure ad atrofia semplice. L'esito di questa azione del sale mercuriale è la colliquazione della parte interna del nodo; si determina in tal modo, per l'aggiunta anche di fatti infiammatori

reattivi, una raccolta di liquido simile talora a vero pus, tal altra di color cioccolato, viscoso, più o meno denso, che contiene globuli rossi e bianchi e detriti di tessuto connettivo o muscolare.

Tutte queste lesioni sono provocate dai sali mercuriali per azione chimica, indipendentemente da ogni presenza di microrganismi.

Che il mercurio di per sè stesso possa determinare la formazione di focolai suppurativi negli animali da esperimento, è stato provato da Orthmann e da Uskoff, e più tardi da Christmas, il quale, nelle sue " *Ricerche sulla suppurazione* „ (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1888), ha dimostrato che il mercurio metallico, iniettato nella camera anteriore dell'occhio del coniglio o nel tessuto sottocutaneo del cane; può avere un'azione analoga a quella dei piogeni.

Del resto già Kopp e Chotzen fino dal 1886 avevano sperimentalmente, con ricerche microscopiche e con colture, dimostrato che gli ascessi consecutivi alla iniezione di calomelano non contengono alcun microrganismo. Tale fatto ha ricevuto piena conferma dalle prove di Neisser, di Balzer, di Welander e di De Michele.

Ma furono specialmente le ricerche di A. Mazza (1887) quelle che comprovarono la nessuna importanza dei piogeni nella eziologia dell'ascesso da calomelano.

Mazza, esaminando microscopicamente il liquido di ascessi alla tempia, non era riuscito a riscontrarvi microrganismi; soltanto nel cencio necrotico aveva potuto colorare molto raramente scarse catenelle di streptococchi. Le colture su agar dal contenuto di sei ascessi rimasero completamente sterili; solo in gelatina potè osservare lo svolgersi di piccole colonie di stafilococchi, che però non riuscirono patogene per gli animali da laboratorio.

Per praticare ricerche dirette sugli animali, Mazza si servì dapprima di tubetti di vetro contenenti calomelano, che introdusse sotto la cute di cani, dopo accurata sterilizzazione. Ma questo metodo non gli diede risultati convincenti, poichè difficilmente riusciva ad ottenere la guarigione *per primam* delle ferite necessarie alla introduzione del tubetto.

Ricorse allora alle iniezioni praticate colla siringa di Pravaz, osservando in alcuni casi tutte le cautele asettiche, in altri invece usando materiale non sterilizzato.

Negli ascessi così provocati nel cane non riscontrò mai microrganismi all'esame microscopico nè in coltura, e ciò tanto nella serie di casi in cui si erano seguite manualità rigorose di asepsi, come negli altri.

Persuasosi così della asetticità dell'ascesso da calomelano, Mazza ricercò, in un'altra serie di esperienze, quale era il risultato che si poteva ottenere facendo pervenire nel focolaio, assieme al calomelano, microrganismi piogeni.

A questo scopo iniettò sotto cute al cane ed al coniglio una miscela a parti uguali di sospensione di calomelano in glicerina e di sospensione di stafilococchi virulenti, ricavati da un foruncolo, in acqua distillata sterile. L'esame microscopico dell'ascesso formatosi in seguito a tale iniezione dimostrò che il pus era privo di microrganismi; solo nelle pareti del focolaio se ne trovavano, ma in pochissima quantità e non ben regolari; le colture su agar rimasero tutte completamente sterili.

Da queste esperienze A. Mazza traeva la conclusione, che la flogosi che si sviluppa in conseguenza della iniezione di calomelano, non è di natura infettiva.

Nuove ricerche a conferma di quelle ora citate vennero compiute nella Clinica dermo-sifilopatica di Modena dal dott. Barbanti, il quale ha fatto di esse argomento della sua tesi di laurea (1902). Devo alla cortesia del prof. Giuseppe Mazza la comunicazione di questa tesi che è rimasta inedita.

Le esperienze del dott. Barbanti sono divise in due serie. Nella prima l'autore ha immesso, in una saccoccia sottocutanea praticata nella regione glutea ad alcuni cani, dei sacchettini sterilizzati, formati di intestino di cavia convenientemente preparato e disseccato, e contenenti 50 centigrammi di calomelano.

Procedendo nell'operazione in modo asettico, ottenne la formazione di una raccolta purulenta in cui nè l'esame microscopico nè le culture svelarono la presenza di microrganismi.

Nella seconda serie il dott. Barbanti si è proposto di ricercare se il calomelano agiva, nel produrre l'ascesso, per le trasformazioni chimiche che veniva subendo, o soltanto per azione meccanica. Iniettando con una siringa di Pravaz nei muscoli glutei di un cane una sospensione di calomelano in glicerina, in un altro una sospensione di talco, ottenne nel primo un ascesso molto più vasto che non nel secondo. Anche in questo però l'incisione diede esito ad una piccola quantità di materiale gelatinoso di colore giallastro. Nè nel contenuto dell'uno nè in quello dell'altro si riscontrarono microrganismi.

Riducendo le dosi del preparato mercuriale in modo da renderle proporzionali a quelle in uso nell'uomo, ottenne sempre

la formazione di ascessi asettici; mentre con uguale quantità di materiale inerte (talco) non riuscì a provocare formazione di nodo, ma la massa iniettata fu completamente riassorbita.

Le esperienze di A. Mazza e di Barbanti dimostrano adunque che il calomelano può di per sè stesso, per azione chimica, dar luogo alla formazione di ascessi, non solo, ma, in grazia delle trasformazioni per cui viene riducendosi in preparato solubile, può ostacolare lo sviluppo di germi con esso portati nel focolaio.

A dimostrazione di questi fatti sta anche l'osservazione clinica che l'ascesso da calomelano non è mai seguìto nè da linfangiti, nè da adeniti.

La descrizione clinica e, più ancora, l'esame dei dati istologici del focolaio di iniezione chiariscono la identità sostanziale della infiltrazione o nodosità coll'ascesso. Tra le lesioni dell'una e quelle dell'altro non vi è che differenza di grado.

Ed esiste sicuramente una scala continua di stati di passaggio dall'una all'altra forma, per cui le statistiche riportate dai vari autori non possono avere un assoluto valore comparativo, mancando un limite netto di differenziazione. Prova ne sia che, mentre alcuni ascrivono fra gli ascessi soltanto i focolai contenenti pus, che prendono aderenza alla cute e tendono ad aprirsi spontaneamente, altri riguardano come ascessi i nodi sui quali è percepibile un senso di fluttuazione, e dai quali colla puntura è possibile estrarre un po' di liquame siero-sanguinolento.

Abbiamo visto come la formazione del nodo non sia indispensabile e come quella dell'ascesso sia assolutamente eccezionale. È certo però che, anche quando si pratichi la iniezione a dosi non elevate e con tecnica accurata (asepsi, scelta del punto più favorevole, uso di aghi lunghi a sufficienza per arrivare nella sostanza muscolare, compressione della parte per diminuire il tragitto dell'ago e per impedire che goccie della miscela cadano nel cellulare mentre l'ago vien ritirato, ecc.), vi possono essere circostanze che influiscono sulla maggiore o minore intensità dei fenomeni di reazione locale.

La pratica insegna come le infiltrazioni più rilevanti si abbiano di solito in individui, che non osservano riposo alcuno dopo l'iniezione. In generale i malati di ambulatorio, poichè la iniezione non è nei primi momenti affatto dolorosa e non la diventa durante la

prima giornata, poco si curano di tenersi alla prescrizione del medico, ed attendono alle loro occupazioni, anche se faticose, come in uno stato di perfetta salute. È in questi casi specialmente che in seconda od in terza giornata possono insorgere notevolmente intensi i fenomeni infiammatori.

Non bisogna però esagerare l'importanza di questo fattore come fanno alcuni, che giungono a proscrivere l'iniezione di calomelano dalla pratica privata e di ambulatorio. Al dispensario celtico di Pavia le iniezioni di calomelano vengono quotidianamente ed in gran numero praticate, senza che si osservino fenomeni locali gravi, o reazioni di molto più intense di quelle che si hanno nei malati di ospedale. È certo però che le raccomandazioni di riposo al paziente, specialmente nelle prime 24 ore consecutive alla iniezione non saranno mai superflue, e che è buona norma quella di non usare nella pratica di ambulatorio dosi molto elevate.

La dose del rimedio iniettato, entro certi limiti almeno, sembra non abbia però, sotto questo rapporto, una costante importanza. Il caso di Allgeyer, più sopra riportato, nel quale l'esame anatomo-istologico ha dimostrato una reazione più energica nel punto in cui minore era stata la dose di rimedio usata, è una evidente prova di questa asserzione, confermata del resto anche da Neisser.

Forse per la intensità della reazione ha importanza (e ciò costituisce un fatto al quale la tecnica non può in alcun modo provvedere) il punto in cui la massa iniettata viene a cadere. Jadasshon ha dimostrato infatti che i fenomeni infiammatori sono in generale più marcati, quando la sostanza iniettata venga a trovarsi fra gli spazi connettivali intermuscolari.

Ma anche indipendentemente da questi fattori, vi possono essere condizioni speciali, legate forse alla costituzione dell'individuo, che rendono più o meno facile la insorgenza di infiltrazioni o la formazione di nodi. A tutti coloro che hanno avuto opportunità di praticare iniezioni mercuriali sarà avvenuto di notare come in alcuni individui, a parità di ogni altra condizione, la reazione sia costantemente più intensa che in altri.

Lo stesso sembra avvenire, quantunque in casi eccezionali, per la formazione dell'ascesso. Dehio, per es., ha osservato 5 ascessi su 7 iniezioni nello stesso individuo, e Balzer 4 su 15 iniezioni. Neisser è del parere che, quando in un malato si abbia per due volte di seguito ascesso, non convenga insistere colle iniezioni. Questa idiosincrasia, se così può chiamarsi, può essere veramente insita nel-

l'organismo, o svilupparsi sotto condizioni transitorie. Così Scarenzio ha visto, nei primi tempi in cui il metodo era stato introdotto nella pratica, un focolaio di iniezione al braccio, nel quale lo scarso contenuto liquido si era riassorbito, gonfiarsi improvvisamente e dar luogo a vasto ascesso nel corso di una infezione vaiolosa sviluppatasi un mese e mezzo dopo l'iniezione. La presenza di focolai suppuranti in altri punti dell'organismo è stata da alcuni ritenuta come una causa predisponente alla formazione di ascesso. Jullien ha visto insorgere un ascesso alla natica, in corrispondenza di un focolaio di iniezione, in un individuo affetto da linfangioite ad un arto superiore con fenomeni di infezione piogenica generale; ma, per contrario, ha visto evolvere normalmente un altro focolaio da calomelano in un morfinomane pieno di ascessi.

La pratica, sorretta in questo punto dall'esperimento scientifico, che ci dimostra la asetticità degli ascessi da calomelano, non appoggia questa opinione, e ci induce a non attribuire a questo fatto valore di controindicazione del metodo.

Quasi tutti gli autori che hanno praticato su larga scala iniezioni di calomelano, hanno notata la maggior frequenza di reazioni energiche e di ascessi nella donna in confronto dell'uomo. Abbiamo già in altro punto spiegato quale è la causa di questo fatto, che non risiede, a parer nostro almeno, in una speciale disposizione dei tessuti della donna a risentire maggiormente l'azione irritante dei sali mercuriali.

Qualunque sia la causa che determina l'infiltrazione o l'ascesso, noi abbiamo a nostra disposizione mezzi per opporci alla loro estrinsecazione, e per accelerarne la scomparsa.

Ricorderò ancora, e innanzi tutto, come uno dei mezzi migliori per evitare irritazioni soverchiamente intense sia quello di prescrivere per qualche tempo dopo la iniezione, riposo assoluto, o, quanto meno, astensione da lavori faticosi. È controindicata ogni pratica di massaggio per accelerare l'assorbimento della parte liquida della iniezione o una più estesa distribuzione della polvere di calomelano.

Per coloro che praticano ancora le iniezioni nel tessuto connettivo sottocutaneo possono trovare indicazione, come mezzi che servono ad opporsi ad una diffusione rapida della infiltrazione, le fasciature compressive e le applicazioni di collodion, proposte da Scarenzio per impedire un troppo rapido svuotamento dell'ascesso, ed usate con profitto dai primi pratici che esperimentarono il metodo.

Schilling e Majocchi hanno attribuito alla loro favorevole influenza la mancanza di ascesso in molti casi.

Ma questi mezzi non servono contro le reazioni che si possono produrre in seguito ad iniezione di calomelano nel tessuto muscolare. Quando tale reazione sia soverchiamente intensa, la parte notevolmente dolente alla pressione o spontaneamente, la cute arrossata e calda, sono indicati gli impacchi freddi ed in ispecial modo la vescica di ghiaccio. Con questi semplici mezzi si può riuscire a ridurre, talvolta in poche ore, infiltrati rilevanti, aventi l'aspetto di ascessi flemmonosi.

Un intervento chirurgico non è mai consigliabile, anche quando avvertasi fluttuazione spiccata e la cute sovrastante sia arrossata e tesa, poichè la regressione ed il riassorbimento sono possibili ancora in tali condizioni. Soltanto in quei casi in cui la cute si è tanto assottigliata da far temere da un momento all'altro l'apertura spontanea della raccolta, troveremo l'indicazione del nostro intervento. L'incisione sulla parte culminante dell'ascesso deve essere breve, tanto da permettere colla compressione lo svuotamento completo della sacca. Sono inutili nella maggior parte dei casi lavature antisettiche e dannoso è lo zaffamento della cavità. È preferibile medicare asetticamente con fasciatura compressiva in modo da spingere a contatto le pareti della cavità. Così curati gli ascessi, e specialmente i comuni del tragitto, guariscono nel corso di pochissimi giorni.

Dolore.

È stata, quella del dolore locale, la obbiezione più fondata che siasi levata contro la iniezione di calomelano, ed è pur quella che, al giorno d'oggi ancora, riveste importanza maggiore.

Tutti gli autori, dal fondatore del metodo e dai sostenitori più convinti agli avversari, si accordano nel ritenere che l'iniezione di calomelano è dolorosa, ma vario è l'apprezzamento che di questo inconveniente vien fatto.

Secondo Dron e Besnier sarebbe stata tale la riluttanza dei loro malati a sottoporsi alla iniezione di calomelano, in causa dei dolori da questa provocati, che essi ritennero l'applicazione del metodo destinata a *fare il vuoto* nelle sale d'ospedale.

Nè giudizio molto diverso portano Leloir e Tavernier, i quali si sono, in un lavoro letto al Congresso di Parigi del 1889, occupati

minuziosamente di questo inconveniente. Su 875 iniezioni Leloir e Tavernier hanno visto 376 volte insorgere dolorabilità alla parte; 117 volte il dolore si è mantenuto assolutamente locale; 107 volte si è manifestato sotto forma lancinante; 8 come dolore pulsante; 4 volte come sensazione di vuoto; 2 volte come sensazione di crampo; 6 volte sotto forma di pesantezza della gamba; 5 volte con sensazione di stiramento della gamba; 2 con sensazione di corrente di acqua sotto la pelle; 4 con sensazione di frattura d'ossa; 4 volte l'iniezione ha provocato anestesia dell'arto; 54 volte vi è stata iperestesia alla pressione; 67 volte le iniezioni han prodotto impedimento nel camminare.

Secondo Smirnoff invece, nella maggior parte dei casi, la iniezione di calomelano non riescirebbe dolorosa, e lo sarebbe sempre in grado minore che le iniezioni di sublimato o di bicianuro. Soltanto in casi molto rari, uno o due su seicento, i malati si sono rifiutati di proseguire la cura. Smirnoff ricorda, come esempio unico, un caso in cui la iniezione fu seguita da ischialgia lieve. Un fatto analogo è citato da Soffiantini (oss 20ª, 1885) il quale ha visto, dopo un'iniezione inframuscolare di 10 centigr. di calomelano, insorgere *un po' di dolentatura* lungo il decorso del nervo grande ischiatico, dolentatura che scomparve spontaneamente dopo 10 giorni; ed una ischialgia piuttosto grave consecutiva ad iniezione di calomelano fu osservata da Mauriac.

Feulard afferma che, su 65 iniezioni di 5 centigrammi, il dolore, paragonabile a quello consecutivo ad un trauma, non è stato molto vivo che 3 o 4 volte; in nessun caso però ha impedito ai malati di attendere alle loro occupazioni. Il dolore è più vivo nella donna, ed insorge ugualmente anche riducendo, come Besnier e Feulard provarono, e come fu consigliato da Abadie, la dose a 2 centigr. Secondo Feulard le iniezioni alla natica destra risulterebbero più dolorose di quelle alla natica sinistra.

Questo fatto, rilevato anche da Barthélemy, non viene ammesso da Verchère e Chastanet. Nella loro pratica questi ultimi autori hanno visto le iniezioni rimanere perfettamente indolore nel 67,20 % dei casi. Negli altri casi il dolore è variabile per intensità; si manifesta di regola come sensazione di tensione e talora di trafittura. Esso non rimane costantemente localizzato alla sede dell'iniezione, ma si irradia più o meno lontano; in un caso prese il carattere di una rachialgia; in una diecina tutto l'arto fu dolente con sensazione di intorpidimento e talora con crampi molto dolorosi; in tre malati vi

fu intorpidimento dell'arto e formicolìo fino al dito grosso ed alla pianta dei piedi. La deambulazione riesce di regola dolorosa, e sovente i pazienti non possono attendere alle loro occupazioni. Il dolore non è sempre, come già aveva del resto rilevato Smirnoff, in relazione diretta colla intensità dei fatti di reazione locale, anzi talora riescono dolorose intensamente iniezioni in seguito alle quali non è percepibile la formazione di nodosità.

Secondo la statistica di Portalier riflettente un totale di 400 iniezioni, 12 volte (3 % dei casi) il dolore sarebbe stato insopportabile, 72 volte (18 %) molto vivo o vivo, 155 volte (38,7 %) facilmente tollerabile, 149 (37,2 %) lieve, 12 volte (3 %) nullo. I pazienti paragonano il dolore sia ad un'ischialgia, sia ad un reumatismo, sia, più comunemente, al dolore provocato da un forte colpo di bastone. Esso non è però che molto raramente così intenso da obbligare i malati al letto.

Una statistica di Keller, su malate di ambulatorio, dà le seguenti cifre: 15 % di iniezioni che le ammalate affermano non dolorose; 30 % con dolore scarso; 40 % con dolore non soverchiamente intenso; 10 % con dolore intenso; 5 % con dolore intollerabile.

Ghiso, nella clinica del dott. Lloveras a Buenos Aires ha visto solo due volte non tollerate, per i fenomeni dolorosi, le iniezioni di calomelano su 450 inferme.

Se dovessi citare tutti gli autori che non hanno mai notato l'insorgenza di fenomeni dolorosi molto gravi nei malati sottoposti alle iniezioni di calomelano, dovrei farne certo una lunga serie. Ricorderò soltanto fra questi Rey, il quale assicura di non avere mai osservato la comparsa di dolore soverchiamente vivo, e afferma che i malati stessi sono i primi a richiedere le iniezioni; Nicolich, che dopo una pratica di 4500 iniezioni non ha saputo rendersi ragione degli appunti mossi, sotto questo riguardo, al metodo; Jullien, il quale ricorda, in dodici anni di pratica estesissima, solo due casi nei quali i dolori raggiunsero un grado difficilmente sopportabile, in modo da costituire una controindicazione a nuove iniezioni.

Il dolore che consegue alla iniezione di calomelano non insorge immediatamente dopo la introduzione della massa nei tessuti. Tranne il dolore trascurabile provocato dall'ago, il malato non avverte, per qualche tempo, sensazione alcuna alla parte; questo almeno quando vengano usati eccipienti oleosi non aventi azione irritante sui tessuti, e ci si serva di calomelano previamente lavato all'alcool bollente, in modo che non abbia a contenere traccie di sublimato.

I sintomi dolorosi insorgono generalmente più tardi.

Leloir e Tavernier hanno fissato, con dati statistici, il momento di inizio dei sintomi subbiettivi nella località iniettata. Essi avrebbero trovato che su 278 casi il dolore è insorto 78 volte subito dopo l'iniezione, 15 volte da mezz'ora a sei ore dopo, 113 volte da sei a ventiquattro ore dopo, 10 volte dopo 36 ore, 39 volte dopo 48, 11 volte dopo 72, 8 volte dopo cinque giorni, 4 volte dopo sette giorni.

In generale, però, si ammette da tutti gli autori che la insorgenza rapida del dolore sia una eccezione. Questo fatto è comprovato da quanto osserviamo nella nostra pratica, in cui soltanto rarissimamente abbiamo sentito i malati accusare dolore immediatamente dopo la iniezione. Trattasi in questo caso di dolore non mai circoscritto, ma irradiantesi lungo tutto l'arto inferiore come un lieve dolore ischialgico, o, altre volte, di una sensazione di intorpidimento dell'arto. Tale evenienza, che non è dovuta esclusivamente al calomelano, ma può manifestarsi in seguito a qualsiasi iniezione, è verosimilmente legata alla lesione diretta od indiretta di qualche piccolo filamento nervoso durante l'atto operativo.

Di regola nelle prime dodici ore il malato non risente molestia alcuna dalla iniezione. Svegliandosi al mattino del giorno successivo a quello della iniezione, il paziente accusa una sensazione dolorosa vaga, limitata al punto della iniezione o diffondentesi alle parti vicine. Il dolore può essere raramente spontaneo, e manifestarsi sotto forma di senso di tensione o di puntura, oppure verificarsi solamente nei movimenti dell'arto e specialmente nell'atto del camminare; in ogni modo si esacerba alla pressione un po' energica della parte. È raro che i sintomi dolorosi iniziino prima di dodici ore; più frequente invece che la loro insorgenza abbia a ritardare fino al secondo o terzo giorno e, in casi rari, al quinto, settimo, ottavo giorno.

È regola quasi costante che i sintomi subbiettivi vadano aumentando di intensità per uno o due giorni, rimangano per breve tempo stazionari, indi declinino rapidamente. Gli ammalati paragonano di solito il dolore che essi avvertono a quello provocato da una contusione alla località; raramente accusano dolori pulsanti. Nei movimenti la dolorabilità si accentua; la deambulazione resta ostacolata, solitamente in grado lieve; il paziente cercando di immobilizzare la parte alta della regione glutea, fa descrivere all'arto, camminando, un semicerchio; anche tutti gli altri movimenti, che

implicano una azione dei glutei riescono più o meno dolorosi; così il malato soffre salendo le scale, abbassandosi, incrociando, in posizione seduta, le gambe. Anche il decubito diretto sulla parte tumefatta risveglia i sintomi dolorosi. Di regola i sintomi subbiettivi vanno di conserva coi fatti di reazione locale; raggiungono quindi il loro acme verso il 3°-4° giorno e svaniscono dal 5° al 7°.

Nella maggior parte dei casi però i sintomi ora accennati sono in grado così mite, che i nostri malati possono attendere completamente alle loro abituali occupazioni; in alcuni casi poi, all'infuori di una lieve sensazione di peso e di una certa dolorabilità alla pressione energica della parte, il malato non risente disturbo alcuno.

Più rari, nella pratica nostra almeno, sono i casi in cui la reazione dolorosa è più imponente di quella ora accennata; il dolore prende in questi casi carattere pulsante, e si irradia alle parti vicine o lungo tutto l'arto sotto forma di intensa nevralgia. Anche in questi casi però i sintomi dolorosi si dissipano abbastanza rapidamente e, quasi sempre, senza richiedere alcuna terapia analgesica.

Abbiamo visto come generalmente le algie scompaiano, anche nei casi a reazione media od intensa, al finire della prima settimana. Eccezionalmente si vedono malati che accusano ancora dolore quando ritornano, dopo un periodo di 12 a 15 giorni, per la iniezione successiva. Sibilat avrebbe visto, in due donne, persistere dolorabilità, lieve però, dopo un anno dalla iniezione; nella clinica di Pavia non è mai occorso di osservare nulla di simile; solo là dove persistono raramente nodi circoscritti si può suscitare dolore con energica pressione.

A togliere questo inconveniente, che è realmente il maggiore imputabile alla iniezione di calomelano, si sono proposti numerosi mezzi, consistenti specialmente nella aggiunta di sostanze ad azione analgesica al liquido di iniezione.

Così Tacke ha proposto l'aggiunta di cocaina e di morfina nella proporzione del 2,5 % la prima, del 0,6 % la seconda, alla sospensione acquosa di calomelano; Hansen ha consigliato l'aggiunta di morfina, Mandelbaum, Blondel, Morel Lavallée, di cloridrato di cocaina. Ma quando si adoperino mezzi di sospensione, che non posseggano azione irritante sui tessuti, tale aggiunta è perfettamente inutile, perchè non servirebbe che ad attenuare o togliere il dolore per breve tempo, e noi sappiamo che la iniezione di calomelano non è, per qualche ora almeno, assolutamente dolorosa.

Una sostanza, che a molti è sembrato dovesse possedere una reale efficacia a diminuire l'intensità dei sintomi subbiettivi, è l'ortoformio, o etere metilico dell'acido paraamidoossibenzoico. Questa sostanza, già nota come anestetico locale nella pratica chirurgica, fu dapprima aggiunta alla sospensione di salicilato di mercurio da Löb, più tardi da Tchernogoubow alla sospensione di ossido giallo, e da Danlos, dietro consiglio di Lamouroux, a quella di calomelano. Löb aveva con questo mezzo ottenuto di sopprimere talora, di attutire tal altra, il dolore che segue, nelle prime ore, alla iniezione di salicilato; Tchernogoubow, oltre all'azione analgesica, riconobbe nell'ortoformio il potere di accelerare la scomparsa della infiltrazione ; Danlos riuscì a rendere quasi completamente indolora la iniezione di calomelano in un malato affetto da gomme linguali, ed attribuì all'ortoformio la proprietà di impedire l'adesione del preparato mercuriale alle pareti del recipiente e di facilitarne la sospensione.

Secondo Epstein invece l'ortoformio, aggiunto alla sospensione di salicilato di mercurio, non solo non avrebbe alcun effetto analgesico, ma potrebbe talora determinare fenomeni tossici.

Le idee dell'Epstein vengono divise quasi completamente dallo Sprecher, il quale, con accurate esperienze, ha potuto stabilire che l'aggiunta di ortoformio al liquido di iniezione non è del tutto innocua, potendo, a volte, dar luogo a fenomeni di intossicazione, a volte spingere l'infiammazione della parte su cui venne fatta l'iniezione sino alla produzione dell'ascesso. L'effetto analgesico poi ne è incostante.

In base a questi fatti l'uso dell'ortoformio è stato anch'esso abbandonato dai pratici, e le iniezioni vengono quasi universalmente praticate senza aggiunta al liquido di sospensione di alcuna sostanza a potere analgesico.

D'altra parte è da rilevare che, usando di tecnica accurata, iniettando piccole dosi di preparati puri, scegliendo regioni determinate, ed in modo speciale il terzo superiore esterno della regione glutea, zona lontana da grossi tronchi nervosi e non soggetta a soverchi stiramenti nè a facili compressioni, l'eventualità di reazioni dolorose intense diventa rarissima. Che così sia veramente lo dimostra il fatto che alla Clinica di Pavia ed al Dispensario celtico annesso, in cui la sifilide viene quasi esclusivamente curata col calomelano, accorrono numerosi i pazienti, i quali non dimostrano di temere la iniezione di calomelano più degli altri mezzi di cura ;

anzi nella maggior parte dei casi sono i malati stessi che, edotti della insuperabile efficacia del metodo, rifiutano di essere sottoposti ad altre cure, o vengono a reclamare qualche inezione di... approvvigionamento, anche quando dal medico non si ritiene indispensabile proseguire nella cura mercuriale energica. Alla constatazione da altri fatta, che i malati curati col calomelano disertano la sala d'ospedale od il gabinetto del medico, ha risposto altra volta, con grande competenza, un collega francese, il dottor Barthélemy, affermando che l'educazione del malato dipende completamente dal medico il quale, come deve trovare le indicazioni per l'uno o per l'altro mezzo di cura, deve sapere, senza violenza, ma colla forza del ragionamento, imporre al malato ciò che egli è persuaso debba riuscirgli di giovamento.

Lesioni del nervo sciatico.

Parlando del punto al quale occorre dare la preferenza per depositarvi la sospensione di calomelano, abbiamo accennato alla possibilità di lesioni del nervo sciatico, quando la iniezione venga portata a notevole profondità, e non si prendano le dovute precauzioni per evitare la regione pericolosa.

Lo sciatico può essere leso direttamente dalla punta dell'ago o indirettamente per compressione da parte di focolai che si svolgano nelle sue vicinanze.

Un caso di lesione diretta dello sciatico viene riferito da Keller: l'infermo, nel momento della iniezione, ha avvertito un violento dolore puntorio, diffusosi ben presto a tutto l'arto ed esacerbatosi tanto, che occorse iniettare quattro centigrammi di morfina per ottenere una relativa calma; si ebbe reazione generale febbrile e paresi dell'arto; le sofferenze lentamente scomparvero ed il paziente riprese man mano i movimenti dell'arto.

Quando lo sciatico invece è leso secondariamente e soltanto per compressione, i fenomeni dolorosi cominciano solo qualche ora dopo l'iniezione, prendendo i caratteri del dolore ischialgico. A fatti di compressione dello sciatico sono dovute le ischialgie consecutive ad iniezioni di calomelano, alle quali abbiamo sopra accennato. Ai disturbi sensitivi sogliono accompagnarsi disturbi di moto, sotto forma di paresi dell'arto.

Le lesioni da compressione dello sciatico, se dolorose per il paziente, non sono di per sè stesse gravi, e svaniscono nel corso di pochi giorni.

Gli accidenti ora riferiti non sono esclusivi, e lo si comprende facilmente, del calomelano; essi possono essere determinati da tutte le sostanze che si sogliono iniettare profondamente nella regione glutea. Così Welander cita un caso di neurite dello sciatico, con paralisi dei muscoli peronei e dei flessori del dorso del piede, consecutiva a iniezione di timolacetato di mercurio; Lewin ricorda una paralisi dei muscoli innervati dal nervo peroneo, provocata da iniezione di sublimato; Möller un'ischialgia determinata da iniezione di timolacetato di mercurio; Leloir e Tavernier citano 4 casi di paresi delle membra inferiori dopo iniezione di calomelano; Fournier un caso di paralisi degli estensori del piede, e Dopter e Tanton due casi di neurite sciatica legata ad iniezione di sali mercuriali.

Penetrazione della massa iniettata nel cavo pelvico.

Le esperienze sui cadaveri dimostrano la possibilità di penetrare, con aghi notevolmente lunghi, nella cavità pelvica attraverso il forame ischiatico. Praticamente tale accidente non era stato però mai osservato da nessuno, fino a questi ultimi anni.

Recentemente il Keller di Buenos Aires ha dato la dimostrazione della possibilità che questo fatto si verifichi nella pratica. Egli narra il caso di una donna, sottoposta ad iniezioni di calomelano, nella quale si sviluppò una tumefazione in vicinanza al retto, dolente nell'atto della defecazione, resistente al tatto e poco dolorosa alla pressione, la quale, dopo pochi giorni, si aprì spontaneamente in vicinanza al margine dell'ano, dando esito ad una sostanza purulenta simile a quella degli ascessi da calomelano, ed andò in seguito rapidamente a cicatrizzazione. Il Keller ammette che siasi trattato, in questo caso, di un focolaio di iniezione nel cellulare della pelvi. A conferma di questa supposizione adduce il fatto che in due autopsie, su tre praticate, potè scoprire sicure traccie di penetrazione del calomelano nel cavo pelvico.

In un cadavere di donna, alla quale erano state praticate in un mese quattro iniezioni, riscontrò un focolaio situato sulla faccia interna del legamento sacro-ischiatico, ed un altro nel tessuto cellulo-grassoso a livello della grande incisura sciatica. In un altro cadavere pure di donna trovò un focolaio di iniezione nel tessuto cellulare della pelvi.

Le iniezioni di calomelano che vengono a cadere nel cavo pelvico non apportano danni gravi al paziente, e non sono seguite da

reazione locale dolorosa. Keller pensa che, in molte delle iniezioni che si menzionano come completamente indolore e non determinanti la formazione di nodi, la massa liquida sia stata portata in pieno scavo pelvico. È una supposizione questa del Keller, che può anche essere ritenuta non lontana dal vero, quando si prenda in considerazione il fatto da me dimostrato che, praticando con aghi lunghi, come molti sogliono, le iniezioni nel punto di Galliot, è possibile che la punta dell'ago venga ad oltrepassare il forame ischiatico.

L'iniezione nel cavo pelvico non è, d'altra parte, da considerarsi come soverchiamente pericolosa, poichè non certo grande è la possibilità di infezione, data la abituale asetticità degli ascessi da calomelano.

Ad ogni modo, il pericolo può sempre essere ovviato, seguendo le regole in altro luogo date per la scelta della località in cui praticare la iniezione.

Embolie.

Uno dei più gravi inconvenienti attribuiti alle iniezioni di calomelano, ed in generale a tutte le iniezioni di preparati mercuriali insolubili, è la possibilità di provocare embolie polmonari.

L'attenzione degli studiosi fu richiamata su questo punto dal Lesser nel 1888. Riferì l'illustre clinico tedesco che un sifilitico, al quale aveva iniettato dieci centigrammi di tannato di mercurio, venne preso, subito dopo l'iniezione, da tosse convulsiva e continua con lieve cianosi. La tosse durò circa un quarto d'ora; nella notte il malato ebbe deiezioni liquide frequenti e vomiti. Al mattino seguente accusava dolore al costato nell'atto della inspirazione; persisteva leggiera cianosi; era scomparsa la tosse. Al terzo giorno si manifestava lieve ottusità alla base del torace dal lato sinistro, dove l'ascoltazione lasciava rilevare rantoli crepitanti e respirazione rude.

Questi fenomeni svanirono completamente in quinta giornata. Lesser li attribuì ad infarto embolico, dovuto alla penetrazione dell'ago e ad iniezione della sospensione nel lume di una vena; in questo concetto lo confortava il fatto che nel punto di iniezione non si era notato nè infiltrazione nè dolore.

La possibilità di tali accidenti era stata, poco innanzi, intraveduta da Balzer e da Besnier, i quali, temendo che la miscela oleosa

di cui si servivano potesse essere immessa entro ad una vena, avevano consigliato, come norma indispensabile di tecnica, di infiggere prima nel tessuto l'ago smontato, e di non praticare la iniezione in quel punto se dalla cannula si fosse visto uscire sangue.

E prima ancora (1879) Fürbringer, al quale si devono i più antichi tentativi di iniezione del mercurio metallico, aveva intuito il pericolo di accidenti embolici provocati da una eventuale penetrazione del farmaco nelle vene. Ma ricerche sperimentali praticate su animali, ai quali iniettava nella vena femorale cmc. 0,25 a 0,30 di mercurio, lo avevano convinto che tale penetrazione non poteva produrre notevoli disturbi da lato dei polmoni.

Due nuovi casi, con sintomatologia analoga a quella già riferita, venivano dal Lesser illustrati in una comunicazione fatta, l'anno successivo, al Congresso dermatologico tedesco di Praga. I fenomeni morbosi erano in tali casi stati determinati da iniezioni di ossido giallo e di salicilato di mercurio.

In tale occasione anche Neisser avvertiva di aver notato in un caso, dopo iniezione di sali insolubili, dispnea e dolori epigastrici, attribuibili alla penetrazione del liquido in una vena.

Watraszewski, al Congresso internazionale di Parigi, ha riferito egli pure di due casi nei quali, in seguito all'iniezione di ossido giallo sospeso in olio di vaselina, aveva visto comparire lesioni localizzate dei polmoni, dissipatesi nel corso di qualche settimana senza conseguenze per i malati. Non avendo mai osservata tale complicazione finchè si era servito come eccipiente della mucilaggine di gomma, pensò che la causa dell'infarto fosse da attribuire al veicolo grassoso. Per persuadersene istituì una serie di ricerche sul gatto, iniettando nelle vene giugulari dell'olio grigio e dell'ossido giallo tenuto in sospensione nei liquidi, che più comunemente si usano a tale scopo. Queste esperienze lo condussero ai seguenti risultati:

1° Le iniezioni di olio grigio di Lang o di olio grigio benzoinato di Neisser producono, nei primi giorni dopo la operazione, epatizzazioni lobulari estese dei polmoni. In qualche caso si sono svolte successivamente suppurazioni e si sono formati ascessi nel tessuto polmonare epatizzato.

2° Alterazioni simili, con un andamento più rapido e ad un grado più intenso, sono state constatate dopo le iniezioni fatte con ossido giallo sospeso in olio d'ulive, olio di mandorle dolci, olio di vaselina.

3° La sospensione di ossido giallo nella soluzione di gomma arabica produce, nei primi tempi, focolai miliari di epatizzazione e di infiltrazione dispersi senza ordine nelle diverse regioni dei polmoni. Alla fine della prima settimana questi focolai cominciano a subire delle metamorfosi regressive, che vanno fino al riassorbimento completo.

Le alterazioni anatomo-patologiche descritte possono, secondo Watraszewski, essere facilmente spiegate ripensando al modo con cui i liquidi usati si comportano nei vasi polmonari a seconda della loro natura e della loro qualità. Le sospensioni in menstruo oleoso, le quali non possono mescolarsi col sangue, arrivano ai polmoni sotto forma di grosse goccie, le quali vanno ad ostruire importanti ramificazioni delle arterie polmonari, causando così processi infiammatori di vaste regioni. Al contrario la sospensione in soluzione acquosa di gomma, la quale ha la facoltà di potersi mescolare facilmente col sangue formando un liquido omogeneo, permette che le particelle del sale mercuriale arrivino sparse nei capillari dei vari distretti polmonari, determinando così dei focolai miliari disseminati in mezzo a tessuto sano, e provocando un grado di infiammazione meno accentuato e suscettibile di regressione.

Da questi fatti il Watraszewski ricava la conseguenza che, se pure un sale mercuriale in sospensione nella mucilaggine di gomma può dar luogo a fatti infiammatori polmonari, questi saranno sempre assai meno intensi, e clinicamente molto meno gravi che colle sospensioni oleose, e tali da poter anche passare inosservati.

Houlky Bey, con analoghe esperienze, ha confermato questo fatto, dimostrando che la sospensione di calomelano in olio di ulive provoca negli animali, se iniettata nelle vene, fenomeni di embolia; mentre innocua, sotto questo rapporto, riuscirebbe la sospensione di calomelano in acqua gommosa.

I primi casi di embolia polmonare provocata dalla iniezione di calomelano sono stati descritti da Klotz. Questo autore in tre casi, nei quali aveva praticato le iniezioni con sospensione di calomelano in olio di ulive nella parte mediana della natica, aveva visto insorgere fenomeni polmonari legati sicuramente a fatti di embolismo.

Nel primo di questi tre casi comparve dolore al costato e dispnea solo nel giorno seguente alla iniezione: i disturbi si accentuarono in terza giornata con febbre elevata e con un quadro sintomatologico che faceva pensare ad una pneumonite; all'ascoltazione però non si udivano che ronchi, e alla percussione non si rileva-

vano zone di ottusità. Nel secondo il dolore al costato insorse dopo dieci ore dalla iniezione senza che fossero rilevabili, all'esame del malato, lesioni locali. Nel terzo invece il dolore vivo si manifestò pochi istanti dopo l'iniezione.

Nuovi fatti di embolia polmonare provocati da sospensione di calomelano in olio di ulive sono stati descritti da Quincke, il quale ha osservato in sette individui, due volte nella stessa giornata, di solito un giorno od un giorno e mezzo dopo l'iniezione, l'insorgenza di febbre con brividi e di dolori alla regione toracica, con segni evidenti di lesioni polmonari (suono timpanico o smorzato, rantoli, ecc.) simili a quelli con cui inizia di solito la polmonite.

Da Lindström sono stati descritti due casi di affezioni polmonari, manifestatesi in seguito ad iniezioni di olio cinereo, su un numero totale di 531 iniezioni.

Blaschko riferisce di aver osservato in tre casi, dopo iniezioni di salicilato di mercurio, accesso violento di tosse, dolore vivissimo negli atti respiratorii, espettorazione mucosa striata di sangue, rantoli scarsi in zone limitate, disturbi scomparsi completamente in tre o quattro giorni. In altri casi, subito dopo la iniezione, Blaschko ha visto sopravvenire accessi di tosse della durata di 10 o 15 minuti, senza che fosse diagnosticabile alcun fatto polmonare. Egli assimila queste embolie a quelle descritte da Weber e da Bergmann in conseguenza di fratture delle ossa, e da Besnier in seguito ad iniezioni di olio creosotato.

Oedmansson ha riunito dodici casi di embolie polmonari, di cui cinque seguite ad iniezioni di calomelano e sette ad iniezioni di timolacetato di mercurio, sospesi in olio di vaselina. I fenomeni polmonari (dolore puntorio, dispnea e, obbiettivamente, senso di sfregamento pleurico) insorsero in questi casi a distanza relativamente breve dalla iniezione, ed in un caso immediatamente dopo di essa, accompagnati da febbre di solito elevata (fino a 40° 3). Il decorso fu però mite e rapido; in quattro ad otto giorni ogni sintoma di lesione polmonare scomparve.

Harttung ha descritto due casi di embolismo dovuto ad iniezione di salicilato di mercurio. In uno dei malati insorse un violento accesso di tosse prima ancora che tutta la miscela fosse spinta fra i tessuti; l'accesso di tosse fu seguito da ansia, dispnea, cardiopalmo e sintomi di collasso. Questi ultimi fatti svanirono ben presto, ma la tosse persistette, con sputo striato di sangue, per cinque giorni. Nell'altro un accesso di tosse con cardiopalmo, ma senza fenomeni

di collasso, si manifestò immediatamente dopo la iniezione. La tosse con sputo commisto a sangue si protrasse per quattro giorni; alla ascoltazione si riscontrarono rantoli alla base del polmone sinistro, ma nessuna alterazione di risonanza.

Alcuni casi di embolia, manifestatasi immediatamente dopo iniezioni di salicilato di mercurio, sarebbero stati osservati anche da Tarnowski (citato da Barthélemy).

Il quadro più completo delle complicazioni polmonari consecutive a iniezioni di sali insolubili è stato tracciato da Möller. Questo autore, su 3835 iniezioni di timolacetato di mercurio, praticate a 315 malati, ha avuto campo di studiare 43 volte in 28 pazienti complicazioni da parte degli organi respiratori. In un caso ha visto tali fatti ripetersi per quattro volte, in due per tre volte, ed in otto per due volte.

Nella maggior parte dei casi il paziente era preso, da due a dieci minuti dopo l'iniezione, da un accesso di tosse, sovente penoso, associato a dispnea, che durava da trenta minuti a due e più ore; talora il primo sintoma era rappresentato da un senso di angoscia, con o senza dolori al torace; in altri casi invece i fenomeni iniziavano da mezz'ora a sei ore dopo l'iniezione, talvolta anche il giorno successivo, con disturbi unicamente della respirazione o generali.

Tra i disturbi generali erano frequenti cefalea, malessere, anoressia, coliche e diarree, brividi e febbre. I disturbi degli organi della respirazione, che in seconda giornata dominavano il quadro morboso, erano rappresentati da dolori toracici, senso più o meno accentuato di oppressione e dispnea, determinante talora cianosi più o meno rimarchevole. Non sempre si potevano rilevare dati obbiettivi di lesioni polmonari: la respirazione era di solito superficiale: in qualche caso si udivano all'ascoltazione rantoli sottocrepitanti o a medie bolle, uni-o bilaterali, di solito alla base dei polmoni, oppure senso di sfregamento; alla percussione suono breve e smorzato.

Le forme più lievi si risolvevano in due a tre giorni, al massimo in una settimana; in alcuni casi invece il dolore nella inspirazione si protraeva per alcune settimane.

La febbre poteva talora mancare completamente; nella maggior parte dei casi però si notarono elevazioni di temperatura oscillanti tra i 38° 5 ed i 39° e 5. Raramente si riscontrò albuminuria. In alcuni casi non si ebbe tosse; in altri, e specialmente in quelli ad insorgenza immediata dopo l'iniezione, la tosse non era accompagnata da espettorazione; in altri ancora, di solito verso il terzo o quarto giorno, si ebbe escreato striato di sangue.

In qualche caso il paziente non accusò dolori; in alcuni il dolore mutò di sede nel corso dell'affezione; di solito si manifestava alla regione sternale, alla regione cardiaca o al di sotto della scapola. Talora insorse immediatamente dopo l'iniezione; di regola nelle ore vespertine del giorno stesso; più di rado nei giorni seguenti.

Möller non trovò costante ne' suoi casi la mancanza di reazione locale nel punto della iniezione, mancanza che, come abbiamo accennato, starebbe a dimostrare, secondo Lesser, che la massa iniettata è stata spinta nel lume di una vena, nè la piccola emorragia conseguente alla estrazione dell'ago.

Möller ascrive i suoi casi e quelli analoghi osservati da altri autori a veri fatti di embolia polmonare, combattendo l'opinione di Quincke, il quale, basandosi sul fatto che, nelle sue osservazioni, i fenomeni polmonari non erano insorti immediatamente dopo la iniezione, ma ad uno o due giorni di distanza, tendeva a porli in relazione piuttosto con fatti di intossicazione mercuriale per rapido ed intenso assorbimento, che con fatti meccanici di embolismo. Secondo Quincke il mercurio infatti determinerebbe le lesioni polmonari per lo stesso meccanismo con cui provoca le lesioni intestinali della enterite.

A conferma della sua opinione Möller ha eseguito numerose esperienze sugli animali.

In conigli morti dodici ore dopo l'iniezione nelle vene di sospensione di timolacetato di mercurio al 10 % in olio di vaselina, riscontrò iperemia ed edema dei margini inferiori dei polmoni, opacamento della pleura, e raccolta ematica nella cavità pleurica.

In conigli sopravissuti per due o tre giorni notò nelle parti basse dei lobi inferiori focolai grigio-rossastri, compatti, privi d'aria; la pleura nei punti corrispondenti era coperta di essudato spesso, fibrinoso.

Dopo quindici giorni, in altri conigli, potè osservare che le parti inferiori dei polmoni si presentavano ispessite, grigio-giallastre, compatte; nel cavo pleurale esistevano forti aderenze. Dopo un mese le aderenze fra le pagine della pleura si erano fatte più resistenti e i margini inferiori dei polmoni presentavano retrazioni cicatriziali.

Nelle ramificazioni inferiori delle arterie polmonari si riscontrarono trombi tanto più aderenti quanto più lontana era stata l'iniezione.

Nelle sezioni di polmone di conigli morti breve tempo dopo l'iniezione, Möller trovò particelle di timolacetato di mercurio ostruenti

piccoli vasi; attorno ad essi non constatò goccie di olio: ne riscontro invece nei piccoli vasi e nei capillari delle vicinanze. Il lume dei vasi, in cui si era arrestato il sale mercuriale, appariva pieno di leucociti e nei dintorni si vedeva un infiltrato di piccole cellule.

Nei polmoni di conigli iniettati da quattro o cinque giorni esistevano alterazioni necrotiche delle masse essudate, raccolte in piccoli focolai attorno ai vasi.

Nei polmoni di conigli iniettati da venti giorni era già iniziato il processo di organizzazione del tessuto. In nessun caso Möller riscontrò punti di fusione o di suppurazione.

Reperti perfettamente simili Möller ottenne usando, come mezzo di sospensione del timolacetato di mercurio, la mucilaggine di gomma anzi che l'olio di vaselina.

In un'altra serie di conigli Möller, per controllo, iniettò nelle vene del semplice olio di vaselina. Qualcuno degli animali morì rapidamente con sintomi di lesioni del sistema nervoso centrale. La maggior parte però non offrì segnì di affezione dei polmoni nè di altri organi. In conigli sacrificati a vario intervallo dalla iniezione si riscontrarono, nelle zone inferiori del polmone ed immediatamente al di sotto della pleura, numerosi piccoli focolai, nettamente limitati, di color rosso vivo, splendenti.

All'esame microscopico si trovarono goccie della sostanza oleosa ostruenti capillari dilatati; attorno ai vasi esisteva una modica infiltrazione di leucociti; gli alveoli erano ripieni di globuli rossi.

Anche le iniezioni endovenose di acqua gommosa determinarono la formazione di piccoli focolai analoghi, in numero assai più scarso però, e con lesioni microscopiche meno accentuate.

Da queste esperienze Möller giustamente conchiude che tutte e tre le sostanze usate, possono, immesse nel lume di una vena, determinare fatti di embolismo polmonare: ma le lesioni più gravi sono specialmente dovute alle particelle del sale mercuriale.

Esaminando al microscopio una goccia di sospensione di timolacetato di mercurio Möller ha visto come, in mezzo a granulazioni amorfe della grossezza di un globulo rosso, si trovino, qua e colà, delle particelle più grosse, a struttura cristallina, angolosa, che possono misurare fino a 180 μ di diametro. Anche il calomelano presenterebbe, secondo Möller, particelle di eguali dimensioni, le quali però hanno contorni arrotondati.

Ora, poichè il diametro dei capillari è di μ 6 a 16, è naturale che queste grosse particelle non possano passare attraverso di essi,

come possono fare le granulazioni più minute del preparato, e che, arrestandosi in vasi più o meno grossi a seconda del loro volume, abbiano a provocare embolie ed infarti successivi più o meno estesi.

Alla Società dermatologica francese, nella seduta del giorno 26 aprile 1896, Rey e Jullien (di Algeri) hanno descritto il caso di una loro malata, che, qualche minuto dopo un'iniezione di calomelano, era caduta repentinamente emettendo grida di dolore; la cute si era rapidamente arrossata, il collo tumefatto enormemente nella parte anteriore così da simulare un grosso gozzo; contemporaneamente la respirazione era diventata ansiosa, era insorta tosse frequente con espettorazione di muco striato di sangue, e più tardi vomito. Questi fatti si mantennero per quasi tre settimane; l'ammalata rimase in questo periodo apirettica, e in nessun momento si riscontrarono all'ascoltazione alterazioni polmonari.

Anche Schulze ha visto insorgere, cinque minuti dopo una iniezione di salicilato di mercurio, sintomi di lesioni polmonari (tosse ostinata, dolore puntorio vivissimo al torace, dispnea, ecc.) protrattisi, con elevamento di temperatura, per quattro giorni. All'ascoltazione, all'infuori di scarsi rantoli al margine inferiore del polmone sinistro, non si potè rilevare altro fatto anormale.

Epstein su 8292 iniezioni di sali insolubili di mercurio registra 7 embolie (2 dovute a salicilato e 5 a timolacetato di mercurio), cioè una embolia ogni 1185 iniezioni ed ogni 129 malati.

Harttung, in un lavoro successivo a quello già accennato, porta, colle due già ricordate, a 5 su 8000 iniezioni di salicilato di mercurio, le sue osservazioni di embolie polmonari.

Klotz, ritornando nel 1898 sull'argomento, aggiunge ai casi già riferiti, 5 nuovi fatti di embolismo, dei quali due, dovuti a sospensione oleosa di calomelano, si manifestarono sullo stesso individuo a notevole distanza l'uno dall'altro, il primo ad alcune ore, l'altro immediatamente dopo l'iniezione, coi soliti disturbi respiratorii, senza però che nulla si potesse rilevare all'esame obbiettivo. Gli altri tre consecutivi ad iniezione di salicilato di mercurio si presentarono cogli stessi sintomi, insorti subito dopo la iniezione. In complesso Klotz ha osservato 8 embolie su 1072 iniezioni, nella proporzione pertanto del 0,75 %, e su 110 malati, vale a dire nel 7 % dei pazienti.

Quest'ultima proporzione si avvicina a quella data da Möller, che ha riscontrato complicazioni polmonari nell'8 a 9 % dei ma

lati. Klotz fa però rilevare come il numero dei casi di embolie da lui osservato sia stato maggiore nei primi anni in cui usava il metodo delle iniezioni di sali insolubili, che non negli ultimi, e ciò in grazia della tecnica venutasi perfezionando.

Grouven su 9000 iniezioni di salicilato di mercurio, praticate nella Clinica di Bonn, ha visto solo due volte intervenire fenomeni di embolia.

Gorski ne riferisce, in una sua tesi, sedici casi osservati nella Clinica di Neisser.

Renault in un malato ha visto, subito dopo un'iniezione di calomelano, manifestarsi violenta dispnea, senso d'angoscia, tosse e dolori al torace.

In una seconda pubblicazione su questo argomento Möller asserisce che casi di embolismo sarebbero stati osservati, secondo quanto gli risultava da una inchiesta fatta, anche da Södersten, da Welin, da Lindholm, Kempf e Ahlström; Welander invece non ne avrebbe, in una pratica estesissima, riscontrato alcuno. E nell'ultimo suo lavoro (1901) riassume 17 osservazioni di Kempf, Ljungström ed Ahman, nelle quali, in seguito ad iniezione di timolacetato di mercurio, si sono manifestati undici volte immediatamente dopo l'iniezione, sei volte qualche ora appresso, sintomi di embolia.

Nello stesso tempo Möller riporta 15 casi di propria osservazione, nei quali la iniezione era stata praticata non ostante che dall'ago separatamente innestato fuoruscisse sangue. In tali casi i sintomi di lesione polmonare (tosse e dolori nell'inspirazione) insorsero una volta immediatamente dopo l'iniezione, cinque volte il giorno appresso, e nove volte dopo quarantotto ore. In due soli casi si rilevarono fatti obbiettivi alla ascoltazione.

Due casi di embolia polmonare in conseguenza di iniezioni di salicilato di mercurio furono infine descritti da Stark. Nel primo i fenomeni polmonari si manifestarono quindici minuti dopo l'iniezione e persistettero per due giorni, nel secondo insorsero quasi istantaneamente, prima che si fosse ritirato l'ago dalla cute, e durarono tre giorni.

Bertarelli mi ha comunicato di aver osservato sei o sette casi di embolia, a decorso rapido e lieve, su molte migliaia di iniezioni di calomelano.

Nella mia pratica discretamente estesa, su qualche migliaio di iniezioni di calomelano, non ho visto insorgere che tre volte fenomeni riferibili ad embolie polmonari.

Nel primo caso da me osservato in un individuo curato all'ambulatorio per placche mucose alle fauci, si è manifestato improvvisamente dopo tre o quattro ore dall'iniezione, dolore puntorio al costato sinistro, accompagnato da tosse viva ed insistente. Chiamato il dì seguente presso il malato trovai persistente il dolore nella regione toracica posteriore sinistra, in corrispondenza della settima e nona costa, e la tosse insistente; la respirazione era superficiale e notevolmente accelerata; nessuna espettorazione, apiressia quasi completa.

Alla percussione non si rilevavano alterazioni di risonanza; all'ascoltazione, in corrispondenza della zona dolorosa, rantoli fini, crepitanti. In terza giornata ogni disturbo scomparve.

Analoga complicazione si verificò in un collega, il quale, subito dopo una iniezione di calomelano da me praticatagli, non ostante le raccomandazioni fattegli, aveva percorso circa venti chilometri in bicicletta. Poco appresso veniva preso, come ebbe a riferirmi in seguito, da violento dolore alla regione toracica destra posteriore, e da tosse convulsa. Un collega, che lo visitò il giorno seguente, diagnosticava, specialmente in base alla esistenza di senso di sfregamento pleurico, una forma di pleurite secca. Ma al terzo o quarto giorno ogni traccia di lesione polmonare si era dissipata.

L'ultimo caso potei osservarlo pochi mesi sono in una prostituta degente nel comparto veneree dell'Ospedale di Pavia. Cinque ore e mezzo dopo un'iniezione di 5 centigr. di calomelano in olio di vaselina, la paziente accusava improvvisamente dolore puntorio alla base del polmone sinistro, esacerbantesi nei movimenti della respirazione, e dispnea accentuata. Non vi era in questo momento nè febbre nè tosse.

Il dì seguente persisteva la dispnea con lieve grado di cianosi al volto; qualche colpo di tosse secca e dolore acutissimo, sì da richiedere per calmarlo una iniezione di morfina. Alla percussione si rilevava una zona poco estesa di ottusità relativa alla base del polmone sinistro, ed alla ascoltazione uno sfregamento pleurico circoscritto in corrispondenza della ottava e nona costa. Alla sera dello stesso giorno la temperatura raggiungeva i 38°; sudori profusi; l'ammalata si mostrava notevolmente abbattuta.

Al mattino successivo i sintomi subbiettivi al lato sinistro si erano notevolmente attenuati; l'ammalata accusava invece dolore acuto in corrispondenza della sesta costa di destra, sulla linea ascellare anteriore; in questo punto non si trovavano alterazioni

di risonanza nè modificazioni del rumore vescicolare. Il giorno seguente ogni disturbo era scomparso.

Nei casi da me osservati, rarissimi dato il numero grande di iniezioni praticate specialmente su malati dell'ambulatorio, i fenomeni embolici non hanno offerto alcun carattere di gravità. I disturbi polmonari non si sono manifestati immediatamente dopo le iniezioni, ma sempre a qualche ora di distanza. Ciò non toglie che, per i chiari caratteri presentati, non siano da ascrivere a lesioni di embolismo polmonare.

Abbiamo visto come Quincke non riguardi i fatti da lui descritti, nei quali pure i fenomeni insorsero tardivamente, come occasionati da formazione di emboli, ma come manifestazioni di una intossicazione generale che si localizza al polmone perchè ivi trova un *locus minoris resistentiae*, così come potrebbe localizzarsi all'intestino determinando un'enterite.

È ovvio però che, da una parte la insorgenza brusca di tali fenomeni, la presenza di sputo commisto a sangue, la limitazione quasi costante delle lesioni alla parte basilare del polmone, dall'altra la mancanza quasi completa di altri sintomi di avvelenamento mercuriale, contraddicono completamente a questa opinione del Quincke. L'insorgenza tardiva dei fenomeni polmonari può essere del resto perfettamente spiegata anche ammettendo la dipendenza da un embolo, quando si rifletta che il liquido di iniezione portato fra i tessuti provoca guasti non lievi, lacerazioni di fibre muscolari e di pareti vasali, per cui resta possibile, specialmente in seguito a contrazioni muscolari o a traumi, che una piccola quantità della sospensione penetri in un vaso beante.

Questa ipotesi avanzata da Lang a spiegare i casi ad insorgenza tardiva non è condivisa da Möller, il quale ritiene che, anche quando un vaso sia lacerato dalla massa iniettata o attraversato dall'ago, non può permettere la penetrazione del liquido per la pressione che in senso contrario è esercitata dal sangue che esce dalla ferita. Contro ad essa starebbe il fatto osservato da Möller che, anche praticando la iniezione quando dall'ago innestato isolatamente esce il sangue, e quindi quando la punta dell'ago stesso viene a trovarsi nel lume vasale, non è costante la insorgenza immediata dei disturbi polmonari.

La possibilità della manifestazione dei fenomeni polmonari a distanza anche notevole dal momento della iniezione viene spiegata da Möller, ammettendo che in questi casi le particelle del sale mer-

curiale vengano a fermarsi nelle diramazioni delle arterie polmonari in qualche punto distante dai bronchi e dalla pleura, e che, soltanto quando per l'irritazione destatasi attorno all'embolo si è venuto formando un focolaio di pneumonite o di pleuro-pneumonite, si manifestino i disturbi riferibili alla lesione polmonare. Questa opinione di Möller, molto plausibile del resto, non ci dà spiegazione del motivo per cui il dolore puntorio e la tosse insorgano in qualche caso bruscamente ed improvvisamente, a molte ore di distanza dall'iniezione.

Per questi casi sembra più semplice l'ammettere che, data una lesione vasale, possa una piccola quantità della miscela iniettata aprirsi un varco attraverso ad una soluzione di continuo della parete vasale, specialmente in causa di energiche contrazioni muscolari, e determinare improvvisamente la sintomatologia di una lesione embolica.

A questo incidente dell'embolia si è voluto dare, dagli oppositori del metodo delle iniezioni di sali insolubili di mercurio, una importanza che certo non merita. Esso infatti non rappresenta mai una complicazione grave, poichè anche quando nei primi momenti si manifesta con caratteri allarmanti, suole dissiparsi senza conseguenza alcuna in brevissimi giorni. E d'altra parte vi sono norme che ci pongono sicuramente al riparo da tale inconveniente.

Watraszewski ha consigliato, come abbiamo più sopra accennato, di non usare, per la sospensione dei preparati mercuriali, mezzi oleosi, attribuendo ad essi la causa precipua delle embolie. Ma le ricerche, già diffusamente riportate, di Möller hanno provato come la maggiore importanza nella provocazione dell'embolia debba ascriversi ai granuli del preparato mercuriale, e come le sostanze grasse, quando almeno vengano usate in piccole quantità, non possano assumere grande valore nella provocazione del fenomeno.

Möller ha proposto invece, ad evitare il pericolo di portare la sospensione nel lume di un vaso, di praticare l'iniezione nel tessuto sottocutaneo, al di sopra della fascia aponeurotica, seguendo la pratica di Neisser. Ma questo espediente, che invero serve ad ovviare quasi del tutto al pericolo dell'embolia, presenta non pochi inconvenienti, ed in modo speciale la facilità di formazione di ascesso.

Klotz, a sua volta, crede che l'embolia possa essere quasi costantemente evitata, quando si abbia l'avvertenza di praticare l'iniezione a paziente coricato, nel momento in cui i muscoli glutei siano rila-

sciati, avvertendo di spingere il liquido lentamente e con debole pressione per non provocare lacerazioni di tessuto, e di lasciare il malato per qualche tempo a riposo. Ma se utile può essere l'indicazione del riposo, specialmente per evitare le embolie non immediatamente consecutive all'iniezione (serva d'esempio il secondo caso da me riferito, nel quale i fatti embolici si produssero dopo una lunga passeggiata in bicicletta), non altrettanto fondata mi sembra la pratica di attendere che il muscolo sia rilasciato prima di procedere alla iniezione. Quando infatti il liquido venga spinto lentamente non vi è pericolo di ledere soverchiamente nè di lacerare la muscolatura anche se contratta, mentre vi è il vantaggio che la compressione esercitata dal muscolo diminuisce il calibro dei vasi e rende quindi meno facile il soffermarsi della punta dell'ago entro di essi.

Ma certamente l'espediente migliore per evitare la eventualità di embolismi è quello suggerito da Balzer e da Besnier, e raccomandato più tardi da Lesser e da Blaschko. Balzer e Besnier, avendo previsto, pur senza averlo, per le iniezioni mercuriali almeno, incontrato, il pericolo che poteva offrire la penetrazione in un vaso della massa di iniezione, hanno consigliato di introdurre nel tessuto l'ago staccato dalla siringa. Se la punta dell'ago viene a cadere nel lume di un grosso vaso permette l'uscita di alcune goccie di sangue; in questo caso conviene ripetere altrove la puntura, o, come consiglia Möller, ritirare un po' l'ago cambiandone la direzione; se invece non esce sangue dall'ago vi si innesta la siringa e si spinge il liquido entro il tessuto.

Harttung ha obbiettato che questa modalità di tecnica non pone assolutamente al coperto dal pericolo delle embolie, perchè non sempre quando la punta dell'ago trovasi nel lume di un vaso esce sangue dalla cannula. Sperimentando sugli animali e sull'uomo egli avrebbe trovato che, quando in una vena si infigge un ago in direzione centripeta, cioè nella direzione della corrente sanguigna, la pressione endovasale non è sufficiente per spingere il sangue attraverso la cannula, specialmente se questa è ripiena di olio di vaselina. Per cui, secondo Harttung, se l'ago si colloca entro una vena nella stessa direzione della corrente sanguigna, può mancare l'uscita del sangue, ed è possibile iniettare ugualmente il preparato nel torrente circolatorio. A comprovare tale possibilità Harttung riferisce pochi casi di embolismo verificatisi nella sua pratica, anche usando la precauzione proposta da Balzer e da Besnier.

Ma occorre ricordare che tali casi sono gli unici (all'infuori di uno di Renault) riportati nella letteratura, mentre da nessun altro autore che abbia seguito tale precetto non sono stati più registrati fatti di embolia polmonare. Così, ad esempio, Möller, che prima ne osservava in proporzione varia dall'8 al 9 %, non ne ha visto più un sol caso su 2406 iniezioni; mentre praticando la iniezione quando dall'ago infisso usciva sangue (prova certo non consigliabile e non commendevole), provocò 15 volte su 48 fenomeni embolici e 13 volte innalzamento di temperatura.

Io non intendo con questo infirmare il valore dell'esperimento di Harttung, solo intendo far rilevare come le condizioni che si presentano nella parte, in cui suolsi praticare la iniezione, non siano le stesse di quelle in cui le esperienze si svolsero. Quando si infigge, come di regola si fa, verticalmente nella regione glutea un ago, se esso arriva a ferire un vaso, lo ferirà, per la disposizione stessa dei vasi, quasi costantemente in una direzione perpendicolare al suo decorso, e quindi il fatto della penetrazione dell'ago nella direzione della corrente non si verificherà che in casi assolutamente eccezionali. Questo spiega, ripeto, perchè nella quasi totalità dei casi l'espediente della infissione dell'ago smontato ci ponga al coperto dal pericolo dell'embolismo.

Ma quando lo si volesse con maggior sicurezza evitare, si potrebbe ricorrere alla pratica suggerita da Gorski, il quale consiglia di usare per la iniezione una siringa di capacità doppia delle usuali, di riempirla a metà con un centimetro cubo del liquido da iniettare, e di praticare la puntura coll'ago montato sulla siringa. Aspirando allora collo stantuffo, se l'ago è penetrato in un vaso salirà sangue nella siringa; in questo caso l'iniezione deve essere tentata in altro punto; in caso contrario si sospinge il liquido fra i tessuti.

Non sarà inutile neppure, quando si vogliano diminuire le probabilità di tale complicazione, avere l'avvertenza di praticare le iniezioni soltanto nella parte alta esterna nella regione glutea, dove, come abbiamo altrove visto, meno abbondanti e di minor calibro, e quindi meno facilmente ledibili, sono i vasi. È questo il consiglio dato anche da Möller, il quale, ritornando sull'opinione prima espressa circa la convenienza di restare colla iniezione nel connettivo sottocutaneo, ha dimostrato come anche la iniezione inframuscolare non presenti pericoli se praticata nella zona glutea alta.

Ed Epstein attribuisce alla regola da lui seguita, di limitarsi

alla regione anzidetta, la proporzione di embolie infinitamente minore di quella osservata da Möller.

Degli altri autori, che hanno riferito casi di embolia polmonare, ben pochi si sono curati di segnare con precisione il punto nel quale le iniezioni sono state praticate. Soltanto Klotz ha fissato graficamente tali punti. Orbene dalla tavola del Klotz si deduce che la maggior parte delle iniezioni seguite da embolismo furono fatte nelle regioni medie od inferiori della parte interna delle natiche, dove più facili si presentano le lesioni delle grosse vene glutee e, più specialmente, del plesso o della vena ischiatica.

Che la scelta della posizione in cui praticare la iniezione abbia una notevole influenza nella determinazione dei fenomeni embolici, lo dimostra pure il fatto che nella Clinica di Pavia, dove è regola costante di attenersi alla regione glutea alta ed esterna, io non ho avuto che una proporzione dell'uno per mille di infarti embolici, ed il prof. Scarenzio non è mai riuscito, in tanti anni di pratica, ad osservarne un sol caso. Cosicchè ancora oggigiorno nella clinica vengono praticate le iniezioni, omettendo la precauzione suggerita da Balzer e da Besnier.

A seguire questo metodo ci autorizza anche la poca gravità sostanziale delle possibili embolie, le quali, se possono, sull'inizio del decorso loro, impressionare per l'imponenza dei sintomi, si risolvono sempre felicemente nel corso di pochi giorni; sicchè nessuno di coloro, che hanno avuto l'opportunità di osservarne casi più o meno numerosi, ha pensato di rinunciare, per questo fatto, ai vantaggi delle iniezioni di preparati insolubili di mercurio.

Come abbiamo visto nella enumerazione dei casi citati, quasi tutti i preparati mercuriali insolubili hanno determinato lesioni emboliche. Avuto riguardo ai casi citati nella letteratura, il numero delle embolie provocate dai vari preparati (eccettuati il caso di Neisser e 16 di Gorski e pochi altri sui quali non mi è stato possibile raccogliere dati sicuri) sarebbe il seguente:

Timolacetato di mercurio	N.° 87
Calomelano	„ 22
Salicilato di mercurio	„ 19
Ossido giallo di mercurio	„ 3
Mercurio metallico (olio cinereo) . . .	„ 2
Tannato di mercurio	„ 1

E evidente però che questa statistica non può avere che un valore molto relativo, e che non ne acquisterebbe, se non quando potessero figurare in essa tanti altri coefficienti (numero delle iniezioni, tecnica, regione prescelta, ecc., ecc.) difficili o impossibili a raccogliersi. Certo è che mancano dati di fatto per ritenere che esista una differenza tra i vari preparati mercuriali a proposito della possibilità di dar luogo a lesioni emboliche. Si può soltanto ammettere con Möller, e contrariamente a Klotz, che l'affezione polmonare sarà tanto meno intensa, e forse più rara, quanto più le particelle solide della preparazione usata saranno piccole e fine.

Stomatite.

Se vi è una obbiezione rivolta alla iniezione di calomelano, sulla quale i pratici si siano sempre trovati e si trovino tuttora in minore accordo, è quella della facilità di provocare l'insorgenza di stomatite.

Il primo a gettare l'allarme sulla possibilità che il nuovo metodo avesse ad ingenerare lesioni gravi della mucosa boccale è stato il dott. Casati di Forlì, il quale in un caso in cui aveva iniettato al braccio 8 grani (circa 40 centigrammi) di calomelano, ha visto determinarsi una stomatite gangrenosa così violenta, che il malato restò per qualche giorno in pericolo di morte.

Profeta nel 1872 su 230 osservazioni di iniezioni di calomelano in parte proprie, in parte raccolte nella letteratura, registrava 22 casi di stomatite, compresi alcuni gravi riportati da Petrucci, da Gentili, da Fedeli.

Al contrario Ambrosoli, nella applicazione estesa che aveva fatta del metodo, non aveva notato mai l'insorgenza di stomatite nè di " *alcun altro fenomeno morboso che accennasse all'azione del mercurio sui visceri e sui vari sistemi dell'economia animale* ".

Scarenzio e Ricordi nella classica memoria del 1868 non citano, su 85 osservazioni, che tre casi di lievi affezioni della mucosa boccale, ed altre tre, pur non intense, ne ricordano tra le 91 nuove osservazioni aggiunte nel 1871 alle precedenti.

Ragazzoni ed Appiani hanno osservato su 55 casi solo tre volte ptialismo modico presto scomparso.

Pirocchi e Porlezza registrano su 55 osservazioni sei stomatiti, di cui una sola grave. Secondo questi autori le lesioni della

mucosa boccale sono assai più frequenti coll'uso dei preparati solubili, e quando intervengono in seguito all'uso del calomelano, specialmente se intense, sono da mettere in rapporto colla notevole quantità di calomelano iniettato.

Questo fatto è pur affermato dallo Schopf, il quale, finchè si servì di dosi elevate, vide prodursi stomatiti di intensità tale, come non ne sopravvengono quasi mai nelle cure, anche poco razionali, colle frizioni.

Smirnoff nei primi tentativi, fatti con dosi man mano progressive, riferisce di aver osservato una stomatite grave e cinque lievi su ventiquattro casi. Più tardi, quando seguì il concetto di approvvigionare l'organismo con poche iniezioni a dose elevata (iniezioni doppie di 10 centigrammi), ebbe a notare qualche volta delle stomatiti gangrenose violentissime. Ma egli non attribuisce alla iniezione di per sè stessa la causa di tale complicazione, avendo potuto osservare come essa si verificasse durante la stagione invernale, quando le sale dei malati si trovavano in condizioni insufficienti di aereazione, e l'atmosfera era sovraccarica di vapori mercuriali per contemporanee cure con frizioni che venivano fatte nelle stesse infermerie. Nella pratica privata invece, dove tali condizioni non concorrevano, Smirnoff non ha registrato che due stomatiti intense su duecento malati.

È certo però che la dose elevata deve aver avuto una notevole influenza, nel provocare la stomatite, pel fatto specialmente che, eliminato l'ascesso, tutto il preparato mercuriale doveva essere assorbito e nessuna parte ne andava perduta. Tanto è vero che, diminuite in seguito, dalla generalità degli autori, le dosi del farmaco, le lesioni di idrargirosi della mucosa boccale si sono andate rendendo sempre più rare.

Ciò non pertanto Neisser nel 1886 afferma ancora che la stomatite in seguito alla iniezione di calomelano è più frequente che cogli altri metodi; essa può comparire anche più settimane dopo l'ultima iniezione, sia per l'accumulo di mercurio nell'organismo, che per le lesioni della mucosa boccale determinate dal prolungamento della cura. Anche Lang la ritiene più frequente che colle iniezioni di sali solubili (10 volte su 82 casi). Petersen in 500 casi nota, col calomelano, una proporzione del 20 % di stomatiti, proporzione notevolmente superiore a quella ottenuta con iniezioni di ossido giallo e di salicilato. Mauriac, Liagre, Fournier ed altri citano casi isolati di stomatiti ulcerose gravi consecutive all'uso del calomelano;

Welander ricorda su 157 iniezioni 4 casi di idrargirosi di intensità considerevole. Gerson ne registra 9 casi, 5 lievi e 4 gravi; Lewin il 3 % in forma gangrenosa.

Diversi affatto sono, su questo punto, i giudizi di altri autori. Così Galliot, in una pratica molto vasta, non ha quasi mai osservato casi di stomatite, o solo forme lievi. Balzer non la ritiene più frequente che cogli altri metodi. Leloir e Tavernier, che certo non possono chiamarsi fautori del metodo Scarenzio, su 875 iniezioni notano soltanto 30 stomatiti *semplici leggiere* e cinque *di intensità media, ulcerose*. Reinhard ricorda solo affezioni lievissime della mucosa boccale. Houlky Bey non dà che il 0,5 % di stomatiti di media gravezza. Barthélemy ha visto in qualche caso insorgere la stomatite, ma infinitamente più di rado e meno grave che colla cura pillolare. Thibierge non la constatò quasi mai e sempre lieve. Portalier su 400 iniezioni non ne ebbe a riscontrare mai alcun caso. Keller non ne osservò che in seguito ad iniezione di quantità elevate di calomelano. E Jullien finalmente crede di poter affermare che *non si hanno stomatiti col calomelano* nei soggetti almeno a gengive in buon stato ed a fegato e reni ben funzionanti, quando si usino precauzioni di igiene della bocca.

La rapida rassegna ora fatta conferma pienamente quanto abbiamo detto in principio di questo capitolo; che cioè non esiste accordo alcuno tra gli autori circa la frequenza e la gravità di questa complicazione.

Che stomatiti gravi, gravissime anche, si possano sviluppare in seguito all'uso del calomelano, e specialmente, com'è avvenuto nella maggior parte dei casi citati nella letteratura, con dosi elevate o con iniezioni praticate a termini soverchiamente avvicinati, nessuno certo vorrà negarlo. Poichè è il mercurio eliminantesi per la saliva quello che, in via diretta od indiretta, provoca le alterazioni della mucosa boccale, è evidente che un rimedio, il quale determini una mercurializzazione intensa dell'organismo, come fa il calomelano, non possa, per quanto lenta e graduale ne sia l'eliminazione attraverso le glandole, mettere al coperto, più di altri metodi analoghi, e coi quali pure si possa raggiungere un dosaggio più o meno perfetto del mercurio introdotto nell'organismo, dalla insorgenza della stomatite. Ma è pur evidente come nessuna condizione vi sia che ci induca a ritenere che il calomelano, usato a dosi terapeutiche, possa, più di altri preparati mercuriali, esercitare una azione dannosa sulla mucosa della bocca. Tanto più quando si con-

sideri che le affezioni della bocca nel corso di cure idrargiriche, se riconoscono come causa determinante l'eliminazione del mercurio per le glandole salivari, possono essere e sono anzi costantemente influenzate nella loro estrinsecazione e nel loro decorso da una quantità di coefficenti disparati. Ed in primo luogo è da tener conto della idiosincrasia verso il mercurio, per cui in alcuni individui dosi minime di qualsiasi preparato mercuriale, per qualunque via vengano introdotte nell'organismo, determinano lesioni gravi di stomatite. Io ho conosciuto un giovane farmacista, nel quale ho visto insorgere una gravissima idrargirosi, una volta per aver compiuto le manualità di preparazione dell'unguento cinereo, un'altra per una semplice strofinazione di una minima quantità di calomelano sul palmo della mano. Del resto casi di stomatite in seguito ad un'unica frizione di unguento mercuriale o di pomata di calomelano, o a lozioni con soluzioni concentrate di sublimato sono di osservazione comune. Ma oltre ad una forma di idiosincrasia che chiamerò costituzionale, ve ne è un'altra sostenuta da condizioni intrinseche od estrinseche non preesistenti nell'organismo. Io ricordo d'aver osservato il caso più grave di stomatite ulcerosa, che mi sia stato dato di vedere, in una prostituta, dopo due iniezioni di 1 centig. ciascuna di sublimato corrosivo. Guarita la lesione boccale ho sottoposta la donna ad iniezioni di calomelano a dose gradatamente crescente, e sono arrivato ad iniettare ripetutamente cinque centigrammi di questo sale, senza che mai si riproducesse il più piccolo fenomeno di idrargirosi.

Se da questo fatto avessi ricavato la illazione che il sublimato produce la stomatite più facilmente che il calomelano, avrei commesso un errore non meno grossolano di quello che commettono coloro i quali sostengono che il calomelano, anche a dosi terapeutiche, può, di per sè stesso, produrre, più facilmente di altri mezzi di terapia mercuriale, fenomeni di idrargirosi.

Al giorno d'oggi d'altra parte, qualunque sia il metodo di cura al quale si voglia dare la preferenza, la stomatite non è una complicazione che possa soverchiamente impressionare. La scrupolosa igiene della bocca e, per quel che riguarda il calomelano, l'uso di dosi non elevate, separate da intervalli lunghi, ci metteranno, nella maggior parte dei casi, in grado di evitarla.

Non è qui il luogo di accennare alla terapia della stomatite; solo ricorderò, per un certo nesso che l'origine sua può avere con ricerche sperimentali, alle quali abbiamo in altro punto accennato,

l'espediente della siringazione dei dutti Stenoniani, proposto da Scarenzio allo scopo di impedire il contatto della maggior quantità di saliva colla mucosa boccale, e di rendere impossibile alla porzione di mercurio, che per la saliva si elimina, di penetrare di nuovo, per la via dello stomaco, in circolazione.

Intossicazioni generali consecutive ad iniezione di calomelano.

Lo stesso rimarco fatto a proposito della stomatite, che cioè non esistono motivi plausibili per spiegare una diversità essenziale tra l'azione della iniezione di calomelano e quella degli altri mezzi di somministrazione del mercurio, può essere ripetuto anche per quello che riguarda la produzione di altri fenomeni di intossicazione. Ciò non ostante una delle obbiezioni più forti mosse per lungo tempo al metodo è stata quella della frequenza di determinazione di accidenti tossici, in qualche caso anche gravissimi.

Uno degli esponenti più comuni della intossicazione mercuriale è la febbre. In seguito alla iniezione di calomelano, specialmente se fatta a dosi aggirantisi intorno ai 10 centigrammi, è abbastanza frequente osservare dei movimenti febbrili, nella quasi totalità dei casi però assai lievi, insorgenti di regola in seconda o terza giornata e dissipantisi rapidamente. All'elevamento di temperatura si associano di solito malessere generale, stanchezza, anoressia, insonnia, quasi costantemente però in forma leggera.

Portalier su 400 iniezioni ha visto 6 volte insorgere febbre alta; 102 volte ipertermia lieve in seconda-giornata, con spossatezza, malessere, insonnia, protrattisi per due o tre giorni; e 46 volte insonnia perdurante due o tre notti, senza febbre; 34 volte stanchezza, malessere ed inappetenza.

La insonnia, come fenomeno legato alla iniezione, indipendentemente dalla esistenza di sintomi dolorosi, è stata descritta da Petersen come frequente nella notte susseguente alla iniezione.

Morel-Lavallée ricorda accessi di febbre causati dal calomelano.

Löventhal ha osservato dopo una iniezione di 10 centigrammi febbre a 40°; nessun elevamento termico con dosi di 5 centigr.

La febbre ed i disturbi ora accennati possono insorgere indipendentemente da altri sintomi di intossicazione mercuriale, e per

alcuni rappresenterebbero una reazione dell'organismo analoga a quella che determina la tubercolina nei tubercolosi, ciò che io non credo, poichè di solito la reazione generale è più intensa nei non sifilitici.

Sono maggiormente accentuati nei casi in cui entrano in scena disturbi tossici generali intensi.

Sono state descritte eruzioni cutanee diffuse provocate dalla iniezione di calomelano. Petreni (1871), al nono giorno da una iniezioni di 23 centigrammi di calomelano, vide manifestarsi in un paziente un'eruzione molestissima, estesa a tutta la superficie cutanea con pustole rilevate e rosse, accompagnata da gran prurito, insonnia, sete ardente, tumefazione delle tonsille, sudori profusi. Lesser ha citato un caso di eritema mercuriale seguito ad una iniezione di calomelano, ed un altro determinato da iniezione di ossido giallo su un individuo, nel quale il calomelano non aveva dato luogo a lesione alcuna della cute. Allgeyer descrisse un caso di esantema roseoliforme provocato da una iniezione di protocloruro. Io ho avuto l'opportunità di osservare due volte eruzioni generali di tipo eritematoso su malati in corso di cura colle iniezioni di calomelano.

Ma queste eruzioni cutanee non sono per nulla affatto speciali del calomelano; esse possono essere legate all'uso di qualsiasi preparato di mercurio, qualunque sia la via per cui viene portato nell'organismo.

Secondo Leloir e Tavernier, i quali accennano pure ad un caso di eritema con flittene, le iniezioni di calomelano possono essere causa di una forma di idrargiria cutanea, circoscritta alle natiche, attorno al punto in cui è penetrato l'ago. Nicolich afferma di non aver avuto mai ad osservare nulla di simile, e neppure nella Clinica di Pavia non è avvenuto mai di riscontrare di tali forme alla regione della iniezione, a meno che Leloir e Tavernier non abbiano voluto alludere alle iperemie cutanee, che sono concomitanti alle infiltrazioni estese in casi di energica reazione locale.

Non assolutamente infrequente, durante il corso di cure mercuriali, è la insorgenza di disturbi da lato del tubo digerente.

Leloir e Tavernier su 875 iniezioni di calomelano hanno visto manifestarsi due volte diarrea semplice e sei volte diarrea sanguinolenta nell'intervallo separante due iniezioni. Il fatto stesso che i disturbi intestinali non hanno obbligato ad interrompere la cura sta ad indicarci la nessuna gravità loro.

Hoffmann asserisce che su 96 iniezioni ha osservato otto volte la insorgenza di dissenteria mercuriale, in un solo caso però con caratteri gravi.

Reinhard, il quale aveva visto le iniezioni di calomelano provocare talora lievi enteriti, notò la soppressione di ogni inconveniente da lato dell'intestino dopo che ebbe abolita l'aggiunta di cloruro di sodio alla sospensione.

Lewin afferma di aver notato disturbi intestinali in seguito ad iniezioni di calomelano.

Barthélemy in una lunga pratica del metodo Scarenzio non ebbe a lamentare che tre volte diarrea, in un caso sanguinolenta, la quale cedette rapidamente alle cure comuni.

Portalier su 400 iniezioni ha visto manifestarsi sei volte diarrea, limitata a qualche scarica liquida per un paio di giorni; in un caso ha osservato la insorgenza di coliche, senza diarrea, ad ogni iniezione.

Neisser, Galliot, Jullien, Nicolich riferiscono invece di non aver avuto mai a rilevare alcun inconveniente da parte del tubo gastroenterico, inconvenienti che si manifestano invece frequentemente colle cure per via gastrica.

In generale questi disturbi provocati da intossicazione mercuriale non si mostrano isolati, ma si sommano in uno stesso malato con altri dovuti a lesioni di vari organi interni.

Non sono rari i casi di intossicazioni idrargiriche anche gravi, attribuite alla iniezione di calomelano, ed addotte dagli oppositori a riprova dei pericoli che il metodo può presentare. Ne citerò alcune di quelle che sono riportate nella letteratura.

Cramer ha visto in una donna, dopo la sesta iniezione di 12 centigrammi di calomelano, comparire ptialismo e stomatite, indi coliche e diarrea sanguinolenta, che provocò anemia intensa e ridusse la malata in stato comatoso. Ciò non ostante l'inferma guarì. Avverte però Cramer che trattavasi di un caso di idiosincrasia verso il mercurio così spiccata, che altra volta un impacco alle dita con soluzione di sublimato al 0,5 % aveva provocato stomatite ed albuminuria. Non deve sorprendere adunque se una cura soverchiamente intensa di iniezioni di calomelano ha dato luogo a fenomeni tossici in una paziente, che offriva una tale intolleranza per il mercurio.

Vogeler cita un caso, in cui due precedenti iniezioni di 10 centigrammi di calomelano avevano determinato la insorgenza di sto-

matite, e nel quale ad una terza iniezione praticata a dieci giorni di distanza tennero dietro rapidamente fatti di ptialismo, coliche, tenesmo e diarrea profusa, dapprima semplice, poi emorragica, nefrite e fenomeni adinamici così accentuati da mettere il paziente in pericolo di vita. Un intervento chirurgico (incisione e raschiamento del focolaio di iniezione) salvò il malato. Sei mesi più tardi lo stesso infermo, per una recidiva di manifestazioni della sifilide, fu nuovamente sottoposto ad iniezioni di calomelano, e ne tollerò cinque senza disturbo alcuno.

In un'altra osservazione riguardante un individuo di costituzione delicata, Vogeler osservò, dopo la seconda iniezione di centigrammi 10 di calomelano, praticata a dieci giorni di distanza dalla prima, manifestarsi fenomeni di grave enterite, stomatite, sudori freddi, senso di angoscia, cefalea, anuria. Questi fenomeni si dissiparono gradatamente dopo che il focolaio della seconda iniezione fu inciso.

Besnier tende ad ascrivere a fenomeni di intossicazione mercuriale sintomi di lesioni meningee osservati in un malato ventisei giorni dopo una quinta iniezione di calomelano. Tali sintomi (cefalea persistente, coma, contrattura incompleta a destra, costrizione delle mascelle, vasta escara da decubito) retrocedettero dopo l'inizio di cura iodica. Ma la sintomatologia di questo caso è così diversa dal quadro solito dell'avvelenamento mercuriale, che di per sè sola rende inverosimile la interpretazione data ai fatti osservati.

Anche Du Castel, il quale, in seguito alla osservazione di Besnier, aveva dubitato che la iniezione di calomelano avesse potuto provocare in un suo malato di sifilide cerebrale accidenti meningitici gravi, ha dovuto riconoscere che, non solo la iniezione di calomelano non poteva in tali casi essere accusata di aver provocato od aggravato i fenomeni cerebrali, poichè essa non determina mai segni di irritazione meningea, nè vertigini, nè cefalea, nè ronzìo d'orecchi, nè disturbi oculari o sensitivi, ma ha, più di ogni altro mezzo, una influenza *considerevole e speciale* sulla cefalea sifilitica.

Keller, il quale con dosi uniche di 5 o di 10 centigr. non ha mai osservato, in un numero estesissimo di casi, alcun accidente tossico, avendo cercato di saggiare la tolleranza massima dell'organismo per il mercurio, provocò, con iniezioni di 15 centigr., fatti di intossicazione acuta.

Questi fenomeni (ipertermia, diarrea fetida emorragica, tenesmo, dispnea, stomatite, in un caso lieve tinta itterica per congestione

del fegato e albuminuria) comparvero però in due donne di costituzione debole, mentre da altre anche tal dose fu sopportata senza segni di intossicazione.

Una osservazione, che dimostra la non soverchia tossicità del calomelano, è dovuta a Sprecher.

Questo autore riferisce il caso di uno studente a cui da un compagno erano state praticate sei iniezioni giornaliere di 15 centigrammi di calomelano ciascuna, con una somma quindi di 90 *centigrammi in meno di una settimana.*

Quattro giorni dopo l'ultima iniezione il giovane accusava anoressia ed insonnia, appariva inquieto, pallido, stremato di forze e febbricitante, e mostrava lesioni di stomatite ulcerosa; l'urina era scarsa, conteneva albumina e cilindri granulosi ed epiteliali. L'incisione degli ascessi, che venivano formandosi nei punti delle iniezioni, e adatte cure locali e generali apportarono un rapido miglioramento e la guarigione definitiva in venti giorni.

Oltre a questi casi, in cui il quadro sintomatologico grave si è chiuso sempre con esito favorevole, sono registrate nella letteratura alcune osservazioni in cui i fenomeni di intossicazione, o quelli almeno ritenuti tali, avrebbero determinata la morte del malato. Tali casi hanno costituito l'arma più potente di cui si sono serviti gli oppositori delle iniezioni massive in generale, e di quelle di calomelano in particolare, per gettare il discredito sul metodo, e rendere i pratici diffidenti pur anco nello sperimentarlo.

È giusto pertanto che io ne tratti un po' diffusamente, riportando in succinto, là dove sarà necessario, le storie dei casi, in cui è stato incriminato il calomelano quale causa dell'esito letale.

Pippingsköld in una nota critica ai lavori dello Smirnoff, la quale non pecca certo di soverchia serenità scientifica, insinua, a proposito delle osservazioni XIX e LXVIII della memoria di Scarenzio e Ricordi, come sia “ *estremamente probabile che il calomelano, continuando ad essere assorbito in grande quantità abbia fortemente contribuito al risultato funesto, se pure non l'ha causato* „.

Le osservazioni a cui allude Pippingsköld sono le seguenti:

Osservazione I (19ª della memoria Scarenzio e Ricordi). — Bambina di tre anni, profondamente deperita, affetta da sifiloderma maculoso alle natiche ed alle coscie, da distruzione completa del velo del palato, da ulcerazioni alle amigdale, da afonia quasi completa, da ulceri ragadiformi alle labbra, da ulcerazioni profonde ricoperte di croste al dorso ed alle gambe, da corizza, da diarrea abbondante, da tosse

con escreato purulento. Rifiuta il nutrimento. Il 2 aprile 1865 le si pratica un'iniezione di 20 centigrammi di calomelano al braccio. Ne segue miglioramento delle manifestazioni specifiche e delle condizioni generali. Ma ben presto, pur continuando verso la guarigione le manifestazioni della lue, ricomincia la diarrea, e la bambina muore il giorno 16 aprile.

All'autopsia si riscontra notevole quantità di pus flemmonoso nella cavità toracica, sulla pleura viscerale e parietale pseudo-membrane giallo-grigiastre; nuclei caseificati nelle ghiandole linfatiche iperplastiche; tubercoli grigiastri disseminati nei polmoni e piccole arborizzazioni sparse sulla mucosa rettale.

Osservazione II (68ª della memoria di Scarenzio e Ricordi). — Bambina di 19 mesi affetta da sifiloderma papuloso e da papule mucose ulcerate ai genitali esterni ed all'ano; soggetto emaciato e sofferente di diarrea. Il giorno 8 giugno 1867 si iniettano centigr. 10 di calomelano; miglioramento delle forme cutanee; il 20 si ripete la iniezione alla stessa dose. Dopo 10 giorni le manifestazioni cutanee sono guarite, ma non si ha segno di miglioramento nelle condizioni generali; la diarrea è sempre continuata, infrenabile coi mezzi ordinari. Dopo 24 giorni dalla scomparsa dei fenomeni sifilitici, la bambina muore.

Un rapido esame di questi casi ci permette di asserire che, per quanto riguarda la prima osservazione, l'opinione di Pippingsköld è contraddetta ad esuberanza dal reperto necroscopico, il quale ha messo in luce le condizioni che hanno determinato la morte della bambina.

Niuno vorrà sostenere che siano attribuibili a mercurialismo il versamento purulento nel cavo pleurico e le aderenze recenti, o i nodi disseminati nel polmone o le alterazioni delle ghiandole bronchiali, fatti più che sufficienti a spiegare l'esito letale.

Il secondo caso si riferisce ad una bambina emaciata e diarroica, nella quale preesisteva quel catarro intestinale che doveva, secondo la diagnosi del curante, essere causa di morte. Non si accenna, per altro, nella storia ad una maggiore intensità dei fenomeni intestinali dopo la cura, mentre si ricorda che in nessun momento è intervenuto miglioramento nello stato generale. D'altra parte la dose di calomelano iniettato in questo caso non è stata, se si ha riguardo al fatto della costante comparsa dell'ascesso, col quale veniva eliminata una parte del sale iniettato, certamente soverchia, in confronto almeno di quello che solevasi allora praticare anche in bambini di pochi mesi (vedi ad es. Osserv. 69ª, 71ª, 72ª, 74ª, ecc.), ed in confronto di quello che oggidì usasi praticare su bambini di tale età (centigr. 1 a 2).

Scarenzio e Ricordi riportano una terza osservazione (Oss. 17ª) terminata con esito funesto. Ma tale osservazione riguarda una

bambina di tre anni, in condizioni disperate (deperimento avanzato, cute plumbea, afonia, anoressia assoluta), morta al terzo giorno di degenza all'ospedale, dopo che le era stata praticata una iniezione di 15 centigr. di calomelano, la quale non aveva determinato quasi alcun fenomeno irritativo; ciò dimostrava che assorbimento di rimedio non ve n'era stato, o solo scarsissimo, e che pertanto non poteva essere in alcun modo incriminata la iniezione di calomelano.

Il maggior numero delle osservazioni che possono trovar posto in questa rassegna è dovuto a Smirnoff.

Nei primi anni di pratica del metodo Smirnoff ebbe, tra i sifilitici da lui curati, a registrare parecchi casi con esito funesto, casi ch'egli riferì scrupolosamente nella sua pubblicazione " *Développement de la méthode de Scarenzio* „ e ch'io qui riassumo:

Osservazione III (1ª di Smirnoff). — Ragazza di 20 anni con manifestazioni di sifilide secondaria ed affetta da tubercolosi polmonare; pallida, debole, dimagrita. Riceve una prima iniezione di 10 centigrammi, ben tollerata e seguita da notevole miglioramento anche nello stato generale. Circa venticinque giorni appresso le vien praticata una iniezione doppia (dieci centigrammi alla natica destra e dieci alla natica sinistra). Poco tempo dopo si mostrano segni di stomatite, che va rapidamente prendendo carattere ulceroso. Comincia da questo momento un deperimento nelle condizioni generali della malata; si constata una lieve pneumonia al lato destro; ipertermia non molto accentuata; più tardi respirazione superficiale e stato di sonnolenza; la malata muore circa un mese dopo la seconda iniezione.

All'autopsia si riscontrano caverne nel lobo superiore del polmone destro, di cui una avente 4 cm. di altezza e 5 di larghezza, e bronco-polmonite acuta del lobo medio ed inferiore destro, e del lobo superiore sinistro. Le due iniezioni ultime sono cadute nella massa muscolare del grande gluteo. Nel protocollo dell'autopsia la intossicazione mercuriale non è menzionata che come " *una causa indiretta che può, forse, aver precipitato l'esito funesto* „. Smirnoff invece crede che la morte sia da ascriversi al fatto che le iniezioni sono cadute nel tessuto muscolare.

Osservazione IV (4ª di Smirnoff). — Contadino di 52 anni, magro, deperito e precocemente invecchiato, affetto da ulcerazioni estesissime del tronco e delle estremità. Una iniezione doppia (20 centigr.) apporta la quasi completa cicatrizzazione delle ulcerazioni. Si ripete l'iniezione alla stessa dose venti giorni appresso, senza notare miglioramenti nelle condizioni generali del paziente, che è debolissimo. Su qualche ulcerazione ancora aperta viene applicato del cerotto a base di mercurio e cicuta. Una terza iniezione di 20 centigr. di calomelano viene, nonostante le cattive condizioni generali, praticata dopo tre settimane dalla seconda. Qualche giorno appresso si manifesta diarrea profusa, ribelle ad ogni cura, che produce un indebolimento progressivo nel paziente, il quale muore undici giorni dopo l'ultima iniezione.

L'autopsia mette in evidenza una affezione catarrale della mucosa intestinale e gomme polmonari.

Osservazione V (5ª di Smirnoff). — Contadina di 20 anni, anemica, scrofolosa, di scarso sviluppo scheletrico; affetta da ulcerazioni sifilitiche della regione poplitea, consecutive a gomme. Nello spazio di poco più che due mesi le vengono praticate quattro iniezioni doppie di calomelano (20 centigr. per volta). Nel mese consecutivo all'ultima iniezione si mostrano sintomi di catarro gastro-intestinale, diarrea e vomiti così violenti che l'ammalata non può ritenere nè alimenti, nè medicamenti. Questi fenomeni diminuiscono di intensità, ma durano tuttavia fino a che l'inferma esce dall'ospedale in condizioni tali, che sembrava non avesse che qualche giorno da vivere.

Osservazione VI (6ª di Smirnoff). — Contadina di 30 anni, di debole costituzione, magra e pallida, in periodo di allattamento. È affetta da placche mucose delle fauci e delle labbra, e da papule mucose ai genitali ed ai contorni dell'ano. Dopo una prima iniezione di 20 centigrammi si sviluppano segni di stomatite poco accentuati, sì che non impediscono di ripetere l'iniezione alla stessa dose dopo tre settimane. La stomatite va rapidamente aumentando di intensità e diventando gangrenosa; compare una lieve diarrea, che cede facilmente alla cura. La stomatite migliora pur essa rapidamente e può ritenersi vinta, quando insorgono nuovamente fenomeni intestinali, che conducono a morte la malata un mese e mezzo dopo l'ultima iniezione.

Smirnoff non riporta i dati dell'autopsia di questa inferma, che vengono invece riferiti da Runeberg in un lavoro successivo. La necroscopia dimostrò che la mucosa dell'intestino crasso e tenue era fortemente iniettata, i follicoli edematosi; persistevano ulcerazioni sulla mucosa boccale.

L'impressione, che questi casi riferiti da Smirnoff possono a prima vista suscitare, non era certo tale da incoraggiare all'uso del metodo coloro che già ne paventavano gli effetti irritativi locali.

Tuttavia quando essi vengano spassionatamente considerati, con animo spoglio da ogni preconcetto, la impressione ne risulta sicuramente attenuata. Non che io voglia con questo escludere che la iniezione di calomelano non sia per nulla entrata nella determinazione dei gravi accidenti riscontrati nei malati; voglio soltanto affermare che nelle osservazioni riferite vi sono state cause numerose, che hanno contribuito a rendere funesto o a provocare direttamente l'intossicamento mercuriale.

In primo luogo è da ricordare che Smirnoff ha usato dosi rilevantissime di calomelano, quali oggi nessuno più si azzarderebbe ad iniettare nei tessuti dell'uomo più robusto.

Nella prima delle sue quattro osservazioni ha iniettato infatti, nello spazio di venticinque giorni, 30 centigr. di calomelano, nella seconda sessanta in quaranta giorni, nella terza ottanta in due mesi, nella quarta quaranta in venti giorni. Non soltanto, ma in una nota pubblicata nel 1891 sugli *Archiv f. Dermatologie und Syphilis* Smirnoff afferma che, avendo voluto ricercare la causa degli ultimi

fatti di intossicazione osservati, si accorse per caso che le dosi del calomelano, che gli venivano somministrate dalla farmacia e di cui si serviva per le iniezioni, non erano esattamente pesate, per cui la quantità indicata volta per volta come realmente iniettata era stata probabilmente in molti casi di gran lunga superiore. Egli calcola di avere talora iniettato più di trenta centigr. di calomelano per volta.

Gli autori che avevano preceduto lo Smirnoff nella applicazione del metodo avevano, è vero, usate dosi di calomelano anche di molto superiori a quelle di cui si era servito il sifilografo finlandese, ma è da considerare che in tal caso le iniezioni non venivano di solito ripetute, e che la formazione dell'ascesso, colle alte dosi specialmente inevitabile, non permetteva che avesse ad assorbirsi se non una quantità limitata di sale mercuriale.

D'altra parte io credo che non vi sia nemmeno bisogno di ricorrere alle spiegazioni di Smirnoff circa l'errore nel dosaggio del rimedio (spiegazioni del resto plausibilissime, per il fatto specialmente che Smirnoff, sorvegliando attentamente la preparazione della sospensione non ebbe in seguito a verificare inconveniente di sorta), per ammettere che il calomelano abbia potuto avere un effetto nocivo in determinati casi, quando in questi si trovavano tutte le condizioni per controindicare una cura così intensa come era quella da Smirnoff praticata, affidando a due punti distinti e contemporaneamente l'assorbimento del preparato, che doveva evidentemente riuscire rapido e violento.

L'esame delle osservazioni riportate ci dimostra come in nessuno dei casi terminati con esito funesto esistessero le condizioni permittenti un trattamento mercuriale energico, qualunque fosse il mezzo di mercurializzazione a cui si volesse dare la preferenza. La prima osservazione riguarda infatti una donna tubercolosa, pallida, debole e dimagrata, nella quale all'autopsia si sono riscontrati, oltre a profonde lesioni tubercolari, focolai di broncopolmonite diffusi; un caso pertanto nel quale oggigiorno, anche non volendo riconoscere un'azione sfavorevole del mercurio sull'andamento della tubercolosi, non si ammetterebbe che una cura circondata di minuziose precauzioni.

La seconda un individuo a nutrizione generale scaduta, prematuramente invecchiato e indebolito dalla lunga presenza di ulcerazioni vastissime sulla superficie cutanea; la terza una contadina scrofolosa, anemica e denutrita; la quarta una donna magra, pallida, stremata per un prolungato allattamento.

Ora non è chi non veda come non imputabili al metodo in sè stesso possano essere i disastri (ed ancora potrebbe essere discusso se in tutti i casi dello Smirnoff vi siano dati certi che l'esito funesto sia stato prodotto od anche semplicemente precipitato dalla cura mercuriale) provocati da una conoscenza non completa degli effetti tossici del mercurio.

Alle osservazioni di Smirnoff alcune altre possono essere aggiunte, riportate da Kraus, Runeberg, Liagre, Gaucher.

Osservazione VII (di Kraus). — Individuo di 30 anni, robusto, affetto da sifiloderma maculo-papuloso e da placche mucose alle labbra ed alla lingua. Gli si praticano due iniezioni di calomelano (10 centigr. per volta) a distanza di 7 giorni l'una dall'altra. Dopo la seconda compare edema della mucosa boccale seguito ben presto da lesioni di intensa stomatite; compaiono inoltre vomito, diarrea, anuria. Questi fenomeni si aggravano rapidamente e al 6° giorno dalla seconda iniezione il malato muore.

All'autopsia si trovano placche di infiltrazione difterica dell'intestino crasso, che avevano provocato una perforazione del sigma; peritonite, nefrite parenchimatosa acuta; pneumonite ipostatica iniziale a destra.

In questa osservazione del Kraus, a differenza di quanto abbiamo notato in quelle di Smirnoff, il paziente, nel quale si sono sviluppati i fenomeni tossici, era un individuo sano e robusto. Ma come Kraus stesso riconosce può forse, nel suo caso, la intossicazione essere messa in dipendenza della quantità di calomelano iniettata. Per confessione di Kraus la seconda iniezione fu praticata con sospensione racchiusa in un recipiente, che aveva già servito precedentemente per una serie numerosa di altre iniezioni. Per cui probabilmente la quantità di sale mercuriale contenuta nella siringa era superiore ai dieci centigrammi. È opportuno a questo proposito richiamare le esperienze di Ullmann, il quale ha dimostrato come, anche operando rapidamente, con una sospensione di calomelano in olio di vaselina e lanolina (calomelano gr. 4,6, olio di vaselina 5,4, lanolina 3), miscela che si mantiene, per la maggiore densità, più a lungo omogenea che non quella di calomelano in semplice olio di vaselina, vi possano essere per ogni centimetro cubo di liquido pescato negli strati superciali o profondi, differenze di 19 milligrammi nel contenuto in calomelano. Per questa circostanza la dose di 20 centigrammi nello spazio di sette giorni, già rilevante per sè stessa, è stata con ogni probabilità involontariamente aumentata.

Kraus propende inoltre a credere, data la insorgenza ed il decorso rapidissimo dei fenomeni di intossicazione e la mancanza di

fatti di reazione nel punto in cui la iniezione fu praticata, che il liquido sia stato iniettato direttamente entro ad un vaso e portato rapidamente in circolazione. All'ammissione di questa seconda ipotesi si opporrebbe la mancanza di sintomi polmonari, che avrebbero dovuto conseguire alla inevitabile embolia polmonare; quantunque, secondo le esperienze di Möller, si possa ritenere che talora la massa di iniezione anche portata entro al lume di un vaso non dia luogo a sintomi di infarto polmonare. Ma, sia vera l'una o l'altra delle circostanze riferite, non è al metodo che deve in ogni caso essere imputato l'esito funesto, bensì ad errori di tecnica facilmente evitabili. E ciò quando voglia ritenersi come dimostrato che i fenomeni osservati nel paziente siano veramente dovuti ad intossicazione da mercurio, poichè certo a favore di questa supposizione non milita il decorso soverchiamente acuto dei sintomi morbosi e l'avvenuta perforazione intestinale.

Osservazione VIII (di Runeberg). — Donna di 34 anni, di costituzione debole; ha già sofferto di epistassi e di cefalea. Per una sifilide recente è stata sottoposta ad iniezioni di calomelano (tre da 10 centigr. ciascuna nello spazio di un mese). Dopo la seconda iniezione sono comparsi segni di stomatite. Quindici giorni dopo l'ultima iniezione viene ricoverata all'ospedale perchè affetta da diarrea datante da circa una settimana. La malata è in condizioni di notevole debolezza, con temperatura febbrile; la cute e le mucose sono pallide, ceree; il tessuto sottocutaneo lievemente edematoso; vi sono lesioni di stomatite ulcerosa; fegato normale; milza grossa; urina chiara senza albumina. L'esame microscopico del sangue rivela modificazioni di forma e grandezza dei globuli rossi; globuli ovalari, piriformi, a biscotto, alcuni più grossi, altri più piccoli del normale; poche emazie scolorate.

Dato il grado estremo di anemia e la mancanza da principio di indicazioni anamnestiche, si diagnostica il caso come anemia perniciosa acuta. La somministrazione di felce maschio fa evacuare gran numero di botriocefali.

Le condizioni generali della malata vanno peggiorando, la stomatite si estende, perdura la diarrea; la morte avviene nove giorni dopo l'ingresso nell'ospedale.

All'autopsia si trovano lesioni sulla mucosa dell'intestino crasso, che è ricoperto di chiazze emorragiche e di infiltrazioni profonde difteriche, su cui notansi qua e là ulcerazioni.

La mancanza di albumina nelle urine, quando sappiamo che le lesioni renali sono costanti nell'intossicamento mercuriale, la presenza di lesioni del sangue simili a quelle che si riscontrano nella anemia perniciosa, il reperto di botriocefali nell'intestino, potrebbero indurre a pensare che la iniezione di calomelano non sia direttamente responsabile dell'esito funesto nel caso di Runeberg, tanto più poi se si ammette con Virchow che non esistono differenze anatomiche tra la dissenteria comune e la dissenteria mercuriale.

Ma anche volendo negare ogni valore a questa supposizione, si possono adattare all'osservazione di Runeberg le stesse considerazioni fatte per quelle di Smirnoff.

Trenta centigrammi di calomelano iniettati nello spazio di un mese, per una donna malaticcia, debole, anemica per emorragie frequenti, rappresentano una dose pericolosa.

Se una cura mercuriale discretamente intensa può essere praticata in quei casi in cui si ha la persuasione che l'indebolimento dell'organismo sia una conseguenza diretta dell'infezione sifilitica, ne manca assolutamente la indicazione quando le condizioni di indebolimento generale si riconoscono preesistenti od indipendenti dalla infezione celtica; e questo era appunto il caso della malata in discorso.

Osservazione IX (di Runeberg). — Runeberg praticando un'autopsia del cadavere di una giovane proveniente da un comparto sifiloiatrico con diagnosi di sifilide secondaria, nefrite acuta e tubercolosi polmonare (?), riscontrò sulla mucosa del colon essudato membranoso grigio-verdastro e focolai necrotici interessanti il tessuto fino alla sottomucosa; peritoneo del bacino iniettato, opaco, coperto di pseudo-membrane sottili fibrinose; reni grossi, molli con sostanza corticale rigonfiata ed iniettata. — La ragazza, unico dato raccolto dalla storia clinica, era stata sottoposta ad iniezioni di calomelano.

In base a questi pochi dati sarebbe assolutamente azzardato il volere ammettere un nesso causale tra le lesioni riscontrate all'autopsia e la cura di iniezioni praticata. Il *post hoc* non giustificherebbe affatto in questo caso un *ergo propter hoc,* tanto più che alla autopsia non si ricercarono i focolai di iniezione alle natiche, nè furono praticate prove chimiche per svelare la eventuale presenza di mercurio nella mucosa intestinale.

Osservazione X (di Liagre). Uomo di 24 anni, sordomuto, affetto da sifiloderma maculo-papuloso diffuso, cefalea, dolori muscolari. Vien curato con frizioni mercuriali per quasi tre mesi, ma le condizioni generali vanno peggiorando; il malato è debole e compaiono delle manifestazioni rupioidi, aventi l'aspetto di lesioni terziarie. In tali condizioni si praticano nello spazio di 15 giorni tre iniezioni di calomelano (la dose non è da Liagre indicata; egli consiglia di solito 5 centigr.). Dopo la seconda compaiono diarrea ed enterorragia, fenomeni che si accentuano dopo la terza iniezione, ma si dissipano in seguito quasi completamente, tanto da permettere al malato di abbandonare, quantunque in condizioni generali depresse, l'ospedale.

Pochi giorni appresso il paziente ritorna con fenomeni gravi, e muore in seguito ad un ascesso del fegato.

All'autopsia si trova, in uno dei lobi del fegato, un vasto ascesso contenente da 500 a 600 grammi di pus; nefrite parenchimatosa; ulcerazione dello stomaco; tonache dell'intestino crasso ispessite e iperemiche; ulcerazioni superficiali della mucosa.

Il commentare adeguatamente questa osservazione potrebbe riuscire cosa poco riguardosa per il collega che l'ha redatta. Mi limiterò quindi ad osservare che manca nel protocollo di necroscopia ogni particolare minuto sull'aspetto delle ulcerazioni intestinali, e non si accenna ad esame istologico, che avrebbe potuto rischiarare la diagnosi.

Il voler far risalire alla iniezione di calomelano la colpa dell'esito funesto non è pertanto affatto giustificabile.

Osservazione XI (di Keller). — Donna di 35 anni, in cattive condizioni generali; ghiandole tubercolose al collo; infiltrazione di un apice polmonare, degenerazione amiloide degli organi interni. In un mese si praticano due iniezioni da 10 centigr., e due da 5. La tubercolosi avanza rapidamente invadendo tutto il polmone destro; interviene stomatite, con necrosi del margine alveolare degli ultimi molari; lo stato generale va aggravandosi rapidamente fino alla morte dell'inferma.

All'autopsia si constata degenerazione amiloide dei reni ed un enorme fegato amiloideo; il polmone destro è completamente caseificato.

Ho voluto citare, per essere, per quanto possibile, completo, questa osservazione del Keller, per quanto sia difficile asserire, data la gravità dei sintomi preesistenti e la natura delle lesioni riscontrate alla necroscopia, qual parte possa aver avuto la cura mercuriale nel determinare la catastrofe. Dal Keller vengono riportati altri due casi di donne morte durante il corso di cure con iniezioni di calomelano o poco appresso; ma in tali casi appare impossibile stabilire un nesso fra l'azione del mercurio e l'esito letale.

Osservazione XII (di Gaucher). — Uomo di 51 anni, alcoolista, paraplegico da cinque mesi; quattro mesi innanzi ha ricevuto tre iniezioni di calomelano di 5 centigrammi l'una a cinque giorni d'intervallo l'una dall'altra. Al momento dell'esame presentava eruzione eritematosa scarlattiniforme datante da sette giorni; tumefazione delle gengive e della lingua, salivazione viscosa e fetida; diarrea e vomiti; polso filiforme, urine scarse senza albumina; fegato grosso. Il giorno seguente moriva.

Gaucher, per riuscire a mettere in rapporto la grave intossicazione mercuriale colle iniezioni di calomelano praticate tanti mesi innanzi, è ricorso all'ipotesi che il calomelano si sia incistato in modo da non penetrare in circolazione che dopo un così lungo lasso di tempo; ipotesi poco naturale, per non dire assurda, se si ha riguardo alla scarsità del calomelano iniettato, ed al fatto che la dose totale è stata divisa in tre focolai distinti, i quali sicuramente non avranno potuto tutti incistarsi nè, in tempo determinato, versare in circolazione tutto il mercurio contenuto. Se tale ipotesi è

sembrata plausibile al Gaucher, il quale, occorre non dimenticarlo, ha chiamato altra volta l'iniezione di calomelano un'*eresia farmacologica,* non è per questo meno inverosimile. Inoltre è da ricordare come la sintomatologia offerta dal malato non sia esclusiva dell'intossicamento idrargirico, e come d'altra parte siano nell'infermo mancati segni di lesione renale; ciò che è stato fatto rimarcare giustamente dal Balzer nella stessa seduta in cui Gaucher esponeva il suo caso.

Tra i preparati insolubili di mercurio introdotti per via ipodermica, non è il solo calomelano quello che è stato incolpato di provocare intossicazioni letali.

Così Kaposi, Hallopeau, Klein, Lukasiewicz, Immermann hanno descritto casi di morte in seguito ad iniezioni di olio grigio; Fournier, in seguito ad iniezioni di mercurio metallico; Liagre in seguito ad iniezioni di ossido giallo; Japha e Neubeck per iniezioni di salicilato di mercurio. Numerose sono pure le osservazioni di avvelenamenti mercuriali gravi, ma non letali, dovuti agli stessi preparati.

Ma generalmente anche per questi casi vale il fatto che siamo venuti dimostrando nei brevi commenti alle osservazioni sopra riferite, che cioè la produzione dei fenomeni tossici non è tanto da incolparsi al metodo, quanto al cattivo uso che se ne è fatto.

Il mercurio non è maggiormente tossico quando derivi da un focolaio di calomelano o di olio grigio, di quanto lo sia introdotto ipodermicamente sotto forma di sale solubile, o per via gastrica, o per via epidermica. E la letteratura registra non pochi casi in cui l'uso di quantità minime di preparati mercuriali ha determinato intossicazioni gravissime. Ricorderò un caso di Steffeck, in cui una semplice lavatura endouterina di sublimato ha provocato un avvelenamento mortale; quello di Patoir, in cui iniezioni di benzoato hanno determinato fenomeni tossici gravi; due casi di Braus, nei quali brevi cicli di frizioni mercuriali hanno provocata la morte del malato; un caso di Nicolich, in cui sei frizioni di unguento cinereo, di 3 gr. l'una causarono una intossicazione letale. Certamente il fatto che l'elaborazione del preparato nel focolaio è lenta, e può mantenere l'organismo sotto l'azione del mercurio anche quando siano iniziati fenomeni di intossicazione, può giustificare i timori che molti hanno avuto, e tuttora qualcuno ha, sull'uso delle iniezioni massive. Ma non è da dimenticare che appunto i preparati il cui assorbimento si verifica più lentamente hanno in complesso un'a-

zione tossica inferiore che non quelli ad assorbimento rapido. Questo fatto è stato dimostrato sperimentalmente da Zeising, il quale, con pazienti ricerche sugli animali, ha provato che le dosi dei diversi preparati mercuriali, che si richiedono per determinare fatti di intossicazione, non sono in rapporto col contenuto in mercurio del preparato, ma colla maggiore o minore facilità di assorbimento. Zeising ha riunito i risultati delle sue esperienze nella seguente tavola :

Preparati di Hg	Dose necessaria per avvelenamento subacuto	Dose necessaria per avvelenamento acuto	Contenuto di mercurio per dosi tossiche	
			avvelenamento subacuto	avvelenamento acuto
	grammi	grammi	grammi	grammi
Formamidato . .	0,004	0,005	0,0037	0,0046
Sublimato con Na Cl	0,0053	0,0059	0,0039	0,0044
Sublimato con acido tartarico	0,0049	0,0098	0,0036	0,0072
Sublimato	0,0078	0,0104	0,0058	0,0077
Ossido giallo . .	0,009	0,0181	0,0084	0,0168
Timolato	—	0,03656	—	0,0208
Salicilato	0,0276	0,0368	0,0164	0,0219
Calomelano (in olio d'ulive) . .	0,06018	0,1404	0,0511	0,1190
Calomelano (in olio e lanolina)	0,0528	0,2112	0,0449	0,1794
Olio grigio di Lang	—	—	0,74	0,962
Olio grigio di Neisser	—	—	1,23	1,558

Dalla qual tavola risulta come i preparati di gran lunga meno tossici siano l'olio grigio ed il calomelano.

È innegabile però, che, per quanto scarsa sia la tossicità loro, l'uso terapeutico deve essere circondato di garanzie per evitare un

soverchio accumulo di mercurio nell'organismo. Gli autori che così hanno agito non hanno avuto a deplorare alcun inconveniente serio. Cito tra questi Neisser, Balzer, Jullien, Nicolich, Bertarelli, ecc., che da anni usano il metodo su vasta scala. D'altra parte è a notarsi che, tranne l'osservazione di Gaucher e quella di Keller, osservazioni di cui abbiamo visto lo scarso valore, le altre rimontano ad un periodo, nel quale la terapia ipodermica, e specialmente quella dei sali insolubili, non era affatto disciplinata da norme sicure; mentre in questi ultimi anni nessun caso di speciale gravità è stato riferito.

Vedremo nel capitolo seguente quali siano le precauzioni che occorre prendere per evitare spiacevoli incidenti.

In questo punto mi limiterò a ricordare come, anche quando avessero, per un caso fortuito, ad insorgere fenomeni gravi di intossicazione in seguito ad iniezioni massive, noi non dobbiamo ritenerci del tutto sprovvisti di mezzi atti a far fronte ai sintomi tossici. Oltre alle risorse comuni in questi casi, possiamo sempre ricorrere, per impedire un soverchio accumulo di mercurio in circolo, allo svuotamento del focolaio di iniezione. Questo espediente proposto da Smirnoff e più tardi da Runeberg, i quali però non hanno avuta la opportunità di metterlo in pratica, fu usato, come abbiamo visto, con ottimo successo da Leser e Vogeler, da Augagneur e da Sprecher.

La piccola operazione non offre gravità alcuna.

Capitolo VI.

Controindicazioni ed indicazioni speciali del metodo.

Controindicazioni.

Gli stessi autori che hanno riportato i casi di intossicazione più gravi, non ne hanno tratto motivo per abbandonare il metodo, ma insegnamenti utili per disciplinarlo, e per indicarne le eventuali controindicazioni.

Secondo Smirnoff le condizioni individuali predisponenti all'avvelamento mercuriale sono: 1° l'età avanzata, un cattivo funzionamento del cuore ed il marasma; 2° un alto grado di anemia; 3° le forme catarrali della mucosa boccale; 4° un cattivo stato dei denti.

Motivi di controindicazione, non assoluta però, sono per Runeberg l'anemia e le condizioni di indebolimento generale dell'organismo per malattie pregresse o concomitanti.

Si può del resto affermare che le controindicazioni all'uso del calomelano sono le stesse di ogni altra cura mercuriale intensa. E specialmente, innanzi di iniziare una di tali cure, sarà da por mente allo stato degli organi deputati alla eliminazione del mercurio, ed in particolar modo alle condizioni del rene. In ogni caso di insufficienza renale, la quale non sia direttamente causata dalla sifilide, noi dobbiamo vedere una circostanza che impone grandissimo riserbo. Così è nelle forme di denutrizione generale grave non dipendente dalla infezione celtica. Alcuni pensano che la tubercolosi costituisca una controindicazione assoluta all'uso di iniezioni mercuriali massive, ciò che, a mio parere, non è; i tubercolosi non risentono l'azione tossica del mercurio più di quello che non la risentano individui il cui organismo è in istato di deperimento per altra causa; a me è parso anzi in alcuni casi che una terapia mercuriale ben diretta abbia giovato più che nuociuto al paziente.

Secondo Jullien sarebbero sempre da ricercare prima della cura le condizioni del fegato, che possono essere talora peggiorate dall'azione del mercurio; le lesioni del fegato costituiscono però controindicazioni più per la cura gastrica che non per quella ipodermica. Lo stesso autore ritiene pericolosa la iniezione nei malati di diabete, ed in coloro che hanno lesioni suppuranti o flemmonose in qualche parte del corpo, per timore di gravi complicazioni nel punto della iniezione.

Per questo stesso timore Gilles de la Tourette, come abbiamo visto in altro punto, controindica le iniezioni di calomelano nelle forme di mielite, anche se di natura specifica.

Da ultimo una condizione non favorevole risiede nelle alterazioni della mucosa boccale e dei denti.

È però da ritenere che i fatti enumerati non costituiscano controindicazioni assolute. La iniezione di calomelano può essere, al pari di molti degli altri mezzi di cura, e molte volte anche a preferenza, usata anche in quei casi in cui esistono le condizioni sopraccennate, a patto che se ne sappia regolare giustamente l'uso.

Ad evitare inconvenienti in questi casi, oltre alle precauzioni comuni (igiene della bocca, dieta prevalentemente lattea nei nefritici, eccitanti nei cardiopatici, ecc.), sono da usare norme rigorose circa al dosaggio del calomelano. È certo che un nefritico od un soggetto prostrato da malattie pregresse o concomitanti potrà non tollerare, senza pericolo, una dose di 10 centigr. di calomelano; ma sicuramente non avrà a soffrire in alcun modo se la dose sarà più o meno notevolmente, a seconda dei casi, ridotta. È inoltre precauzione indispensabile quella di attendere prima di praticare nuove iniezioni un lasso di tempo tale, che ci assicuri che il sale mercuriale iniettato abbia avuto campo di assorbirsi senza determinare fenomeni tossici.

Seguendo queste norme noi abbiamo potuto usare la iniezione di calomelano anche in quei casi in cui più palese ne sembrava la controindicazione.

Indicazioni.

Se noi passiamo in rivista i casi, nei quali dai vari autori la iniezione di calomelano è stata più specialmente raccomandata, ci persuaderemo facilmente della molteplicità delle indicazioni che essa ha trovato.

Köllicher, il quale dichiara di preferire l'iniezione di calomelano ad ogni altro metodo, la ritiene più particolarmente indicata: nella

pratica privata; nei malati in cui lo stato della bocca può far temere una stomatite (sicuramente più frequente ad osservarsi col metodo delle frizioni); nei malati in cui le frizioni determinano un eczema mercuriale; nei malati la cui superficie cutanea è coperta di piaghe, in modo da non permettere le unzioni; nelle persone anemiche, deboli (condizione questa posta dagli altri autori tra le controindicazioni!), nelle quali si vuole evitare un perturbamento delle funzioni digestive.

Sigmund invece assegna al metodo Scarenzio un campo d'azione più ristretto, limitandolo alla terapia delle forme più lievi e più semplici della sifilide secondaria.

Neisser lo indica specialmente nella cura iniziale della sifilide, nelle recidive gravi del periodo precoce e dei periodi tardivi, dovunque sia necessario un intervento energico.

Leloir e Tavernier consigliano di riservare la cura colle iniezioni di calomelano o con iniezioni analoghe (olio grigio, ossido giallo), alle eruzioni eritematose o ai sifilomi resolutivi del tegumento esterno, nei casi specialmente in cui vi è interesse a far scomparire rapidamente, brutalmente tali eruzioni. Tale indicazione è limitata però alla pratica d'ospedale ed al trattamento delle prostitute. Sconsigliano invece l'uso del calomelano contro le lesioni sifilitiche delle mucose, nei sifilomi non resolutivi, contro la sifilide cerebrale e spinale ed in generale contro la sifilide viscerale, nelle donne gravide e nei bambini.

Thibierge raccomanda la iniezione di calomelano nei casi in cui siano compromesse funzioni vitali importanti (sifiloma cerebrale o spinale, lesioni oculari gravi); nei casi di diagnosi differenziale tra affezioni di natura chirurgica ed affezioni sifilitiche; nei casi a recidive frequenti; nei casi in cui non si può praticare altro metodo curativo o per le cattive condizioni del tubo gastro-enterico o per altre ragioni (pulizia, sicurezza di introduzione del mercurio nell'organismo, ecc.).

Fournier dà come principali indicazioni le sifilidi maligne precoci e in generale ogni forma grave di sifilide, le gomme ulcerate della lingua e le glossiti sclerose, le laringiti e tutte le manifestazioni ribelli ad altre cure. Ma le indicazioni più precise e più sicure le trova là dove occorra stabilire un diagnostico differenziale, e nei casi di lesioni sifilitiche secondarie della lingua resistenti, specialmente nei fumatori, ad altri metodi (glossiti depapillanti); tali casi rappresentano un vero trionfo per le iniezioni di calomelano.

Barthélemy crede utile e necessario il metodo Scarenzio in ogni caso nel quale occorra agire con urgenza, e contro ogni manifestazione tenace e recidivante; più particolarmente però: nelle manifestazioni persistenti della mucosa boccale, labiale o linguale, sia secondarie che secondo-terziarie; nei sifilodermi papulosi palmo-plantari; nei sifilodermi tubercolo-ulcerosi; nelle onissi; nell'irite; nelle sifilidi galoppanti; nella glossite epiteliare; nella nevrastenia grave legata all'infezione sifilitica; nei casi di diagnosi dubbia; in coloro che rifiutano altre cure o non le seguono (prostitute specialmente); durante la gravidanza di donne sifilitiche; nella sifilide da concepimento.

Mauriac considera la iniezione di calomelano più utile contro le innumerevoli varietà di papulodermie del periodo secondario, anche di quelle che hanno tendenza ad erodersi o ad ulcerarsi, che non contro le forme terziarie.

Keller alle indicazioni date da Fournier, aggiunge le seguenti: come mezzo di cura ospitaliera; nei casi in cui non sia conveniente o possibile ricorrere ad altri mezzi terapeutici; nei casi di gravidanza, quando si tratti di salvare rapidamente la vita minacciata del feto; in ogni caso in cui occorra una cura energica, ed in special modo nei sifilitici, che intendono contrarre matrimonio, e in coloro che si contagiano di sifilide durante lo stato matrimoniale.

Secondo Lesser finalmente il metodo Scarenzio si imporrebbe nella cura dei sifilomi gravi fagedenici della lingua; nelle sifilidi maligne con precoci manifestazioni ulcerative; nelle glossiti terziarie sclerotizzanti; nelle laringiti gravi; nelle lesioni secondarie ribelli della lingua; nelle iriti gravi e talvolta in casi di antiche gomme del sistema nervoso centrale, che siansi mostrate restíe ad ogni altro metodo di cura.

Io non ho la pretesa d'aver riunito tutte le opinioni a questo proposito emesse da coloro che hanno fatto larga esperienza del metodo. Il numero di quelle raccolte mi sembra però sufficiente per dimostrare quale sia la discrepanza degli autori nel determinare le indicazioni della iniezione di calomelano. Se ai pareri qui riportati aggiungiamo le constatazioni fatte in altro punto del presente lavoro, parlando della azione del calomelano, ci persuaderemo facilmente come non vi sia manifestazione della sifilide, dalle iniziali alle più remote, nella quale da pochi o da molti autori il metodo Scarenzio non sia stato particolarmente indicato. La spiegazione di ciò sta nel

fatto stesso dell'azione potente e rapida del calomelano, in qualunque periodo della infezione venga usato; azione potente e rapida che viene implicitamente ammessa da tutti quanti si sono occupati di dettare speciali indicazioni del calomelano, riconoscendo l'utilità sua nei casi in cui ogni altro mezzo di terapia mercuriale o iodica abbia fallito. Se la iniezione di calomelano non ha raggiunta ancora nella terapia della sifilide quella diffusione che le spetterebbe, e se anche da molti che le sono favorevoli si sente il bisogno di limitarne l'uso ai casi gravi in generale, non è oramai per dubbii sulla sua energia d'azione, ma per il timore dei danni locali o generali che ancora le si attribuiscono.

Quali siano gli inconvenienti del metodo noi abbiamo visto diffusamente in altro luogo, dove abbiamo dimostrato la nessuna importanza della maggior parte di essi, e la scarsa di altri. Anche per il dolore, che rappresenta secondo noi l'unico svantaggio serio del metodo, abbiamo notato come esso sia moderato e tollerabile sempre, quando si abbia cura di agire con tecnica irreprensibile e specialmente di limitare le dosi del rimedio.

Ne viene come naturale conseguenza che i presunti inconvenienti non dovrebbero valere a fare della iniezione di calomelano un metodo di eccezione, destinato alle sole manifestazioni gravi della lue.

L'opinione da molti professata che i casi di sifilide, che si presentano con estrinsecazioni benigne, possano essere curati con mezzi blandi o poco energici, che non arrechino disturbo alcuno al paziente, sarebbe giusta se fosse dimostrata la possibilità di predire, dalle prime manifestazioni, il decorso ulteriore della malattia, se vi fossero mezzi cioè per giudicare della gravità assoluta della sifilide in ogni singolo caso. Ma disgraziatamente tali mezzi mancano completamente, e lo specialista è troppe volte costretto, quando venga interpellato dal paziente sui pericoli ai quali la malattia contratta potrà in avvenire esporlo, a salire sul tripode come una sibilla qualunque e ad emettere una sentenza che, intimamente esaminata, non avrebbe maggior valore di quelle pronunciate dagli antichi oracoli.

Per questo, qualunque sia la forma sotto la quale la malattia si estrinsechi, è stretto obbligo del medico di agire intensamente ed energicamente in ogni caso, per cercare di opporre valide resistenze alla infezione fin dal momento in cui essa comincia a diffondersi per l'organismo. Tale concetto è entrato del resto nella pratica ge-

nerale, per quanto da molti non si riconosca al mercurio un'azione direttamente specifica sull'agente patogeno della sifilide, e lo si riguardi soltanto come un elemento che serve ad eccitare i poteri di difesa dell'organismo e ad aumentarne le forze di resistenza. Oggigiorno infatti è regola quasi assoluta non soltanto di curare energicamente le prime manifestazioni della sifilide, ma di cercare di prevenire le ulteriori, sottomettendo l'organismo alla influenza del mercurio durante i periodi di latenza della malattia. E poichè la iniezione di calomelano rappresenta il mezzo più energico di mercurializzazione, è giustificata la pratica di coloro che ad essa ricorrono fino dalle prime manifestazioni del periodo primitivo o secondario della sifilide. È razionale che al nemico, che ha invaso o tenta invadere l'organismo, la terapia opponga quanto di migliore, di più sicuro essa possiede.

Esagerano a parer mio coloro, che han voluto asserire che la iniezione di calomelano vale in modo assoluto a prevenire le recidive della malattia ed a troncarne sicuramente il decorso. È certo però, e la lunga osservazione in argomento mi dà autorità per affermarlo, che il decorso della malattia, se non completamente in ogni caso ostacolato, viene costantemente mitigato.

Un fatto che sta a comprovare questo asserto è la assoluta rarità nella nostra pratica di forme terziarie di sifilide. Nella clinica e nel dispensario celtico di Pavia i casi di sifilide gommosa, che si osservano nel corso di ogni anno, sono così rari, che possono essere contati sulle dita della mano; non solo, ma nove decimi di essi sono rappresentati da così dette sifilidi ignorate, in individui che non hanno quindi subìto cura alcuna, oppure da casi non curati che imperfettamente. Ora, quando si rifletta che il metodo di cura da lunghi anni in uso presso la clinica ed il dispensario non solo, ma presso i medici delle regioni limitrofe, sui quali la scuola pavese ha esercitata ed esercita la sua diretta influenza, è la iniezione di calomelano, non sembrerà esagerazione l'affermare che la cura intensa nei periodi recenti della malattia, specialmente se praticata colla iniezione di calomelano, dà maggiore affidamento circa la probabilità di guarigione della sifilide. Il fatto da me accennato è del resto confermato dalla osservazione di Jullien, di Mannino, di Balzer, di Nicolich, di Bertarelli, ecc.

Con quanto ho detto non ho inteso affermare che la iniezione di calomelano debba rappresentare l'unico mezzo di cura della sifilide; ho voluto soltanto dimostrare come non sia conveniente rifug-

gire da essa, per timore di supposti inconvenienti, anche nei casi di sifilide ad andamento comune, e come le indicazioni sue possano essere molto più estese di quello che la maggior parte dei pratici ancora oggigiorno ritengono.

Nella Clinica di Pavia la iniezione di calomelano rappresenta il metodo di elezione per la cura di sifilidi anche in apparenza lievi; è fatta larga parte però, specialmente quando occorra protrarre la mercurializzazione dell'organismo, agli altri mezzi di somministrazione del mercurio.

Capitolo VII.

Altri preparati insolubili di mercurio usati nella terapia antisifilitica.

Il principio sul quale Scarenzio aveva fondato i suoi tentativi di cura della sifilide col calomelano, quello cioè di immagazzinare nei tessuti una sostanza che venisse gradatamente cedendo all'organismo la quantità necessaria di rimedio, ha servito di base ad altri sperimentatori per ricercare analoghe proprietà in altri preparati mercuriali.

Già Scarenzio stesso, il quale era rimasto da principio in forse se convenisse iniettare direttamente il mercurio metallico od un suo sale, aveva fatto fin dal 1864, e più tardi assieme a Ricordi, alcune esperienze con altri preparati mercuriali in parte solubili *(sublimato, cianuro, bioduro)*, in parte insolubili *(fosfato, ossido nero di Moscati, bisolfato)*. Questi ultimi venivano iniettati nelle stesse dosi che il calomelano; gli effetti loro, come è riferito nella memoria Scarenzio-Ricordi del 1868, furono in ogni caso buoni, non tanto però come quelli ottenuti col calomelano.

L'uso dell'*ossido nero del Moscati* fu pure tentato, assieme a quello del *mercurio solubile di Hanheman*, dall'Ambrosoli (1866), con scarso successo, perchè a tali preparati l'Ambrosoli attribuisce una maggiore incostanza nei risultati e la provocazione di reazioni locali più energiche che quelle destate dal calomelano.

Questi fatti si spiegano pensando alla instabilità dell'*ossido nero*, che è un *ossido mercuroso*, e alla non costante composizione del *mercurio solubile di Hanheman*, che è formato di una miscela di *ossido mercuroso* e *amidonitrato mercuroso*, oppure di *amidonitrato mercurico* e *mercurio metallico*.

Dopo le esperienze di Scarenzio e di Ambrosoli la letteratura non ne registra altre fino al 1879. In tale anno Fürbringer pubbli-

cava alcune sue ricerche sulle iniezioni di *mercurio metallico*, praticate nell'uomo alla dose di cmc. 0,1 a 0,3 (in peso da gr. 1,50 a gr. 4) con intervallo di 5 ad 8 giorni.

Oltre al mercurio metallico puro Fürbringer iniettava mercurio estinto con mucilaggine di gomma arabica e con aggiunta di glicerina, ed in altri casi si serviva di un sale mercuriale, l'*oleato di ossido di Hg* (al 10 % in olio di mandorle).

L'iniezione di mercurio metallico veniva più tardi (1880) raccomandata da Luton, ma non trovò fautori se non quando si fece a sostenerla il Lang (1886), al quale si deve la introduzione nella pratica dell'*olio grigio.*

L'olio grigio, secondo la formola di Lang, veniva preparato incorporando 3 parti di mercurio a 3 di lanolina e a 4 di olio d'ulive, sì che la miscela contenesse il 30 % in peso di mercurio. Nella formola di Neisser (mercurio metallico gr. 10, vaselina liquida gr. 80, tintura eterea di benzoino cmc. 5) il mercurio entra nella proporzione dell'11,11 %.

L'olio grigio è oggi molto in uso in Germania e specialmente in Francia. Esso viene iniettato in dose che corrisponda a 5-15 centigrammi di mercurio, con intervallo di una settimana all'incirca tra l'una e l'altra iniezione. È necessario usare di siringhe speciali, dovendosi immettere nei tessuti solo minime quantità del liquido. L'olio grigio ha sul calomelano il vantaggio di essere molto meno doloroso, e di non determinare che molto raramente sentite reazioni locali. L'assorbimento suo è però più lento che non quello del calomelano, e, corrispondentemente, l'azione sua meno rapida. Anche come intensità di effetti viene riconosciuto inferiore al calomelano. Tale è l'opinione di Leloir e Tavernier, di Vogeler, di Stokouwenkoff, di Thibierge, di Barthélemy, di Ullmann e d'altri. Thibierge e Jullien consigliano le iniezioni di olio grigio, dopo una serie di iniezioni di calomelano, come utili a mantenere l'organismo sotto l'influenza del mercurio, e ad assicurare la guarigione delle manifestazioni iniziata col calomelano.

Watraszewski nel 1886 ha introdotto in terapia l'uso degli ossidi di mercurio. Dopo alcuni tentativi coll'ossido nero e coll'ossido rosso, adottò definitivamente l'ossido giallo. Sul calomelano avrebbero gli ossidi il vantaggio di formare una sospensione più omogenea e di determinare fenomeni reattivi locali, e quindi anche sintomi dolorosi, più facilmente tollerabili che non quelli consecutivi al calomelano, per quanto più intensi di quelli dovuti all'olio grigio.

Ma se questi fatti sono stati confermati, quasi tutti gli sperimentatori hanno riconosciuto che l'azione degli ossidi in generale, e dell'ossido giallo in particolare, è inferiore a quella del protocloruro. Gli ossidi si usano cogli stessi eccipienti che servono per il calomelano, e a dose di 4 a 5 centigrammi per ogni iniezione.

Il *fenato di mercurio* è stato proposto da Gamberini nel 1886, sia per via gastrica che per iniezioni ipodermiche, nell'intento di associare all'azione specifica del mercurio quella di un energico disinfettante. Fu adoperato in seguito da Szadeck, il quale afferma di averne ottenuto buoni risultati, e di averlo trovato meno irritante delle altre preparazioni mercuriali. La prima dose usata da Gamberini era di 2 centigr.; Levy Bing la portò a 10 centigr., senza notare fatti locali soverchiamente accentuati, ma anche senza riscontrarvi un'azione molto energica.

L'uso del *salicilato basico di mercurio* è stato preconizzato da Silva Araujo (1887). Coll'olio grigio e col timolacetato di mercurio è tra i preparati insolubili maggiormente usati. Ha comune coll'olio grigio la proprietà di non essere soverchiamente irritante, anzi di solito ben tollerato anche in dose elevata (10 centigrammi). Si usa sospeso, di regola, in olio di vaselina; la sospensione è omogenea, ed il sale non tende a precipitare rapidamente. L'assorbimento è più rapido (Winternitz) che non quello del calomelano; l'effetto ne è però meno intenso e più fugace.

Portes (1888) ha preparato un *borato di mercurio* (probabilmente questo sale non è dovuto ad una combinazione di mercurio con acido borico, ma rappresenta un *ossicloruro bibasico di mercurio*), il quale ha servito per qualche tentativo di iniezione ipodermica. Sibilat però ne sconsiglia l'uso perchè soverchiamente doloroso ed irritante.

Irritanti sono pure riuscite le iniezioni di *mercuriofenolcalomelano* preparato da Pouchet e contenente 1 parte di mercuriofenolo, 1 di calomelano e 4 di acqua.

Jadasshon e Zeising (1888) hanno introdotto nella pratica il *timolacetato di mercurio*, che viene usato alle stesse dosi del calomelano. Per fenomeni irritativi e dolorosi tiene un punto di mezzo tra il calomelano e l'olio grigio. L'azione rapida è paragonabile a quella del salicilato.

Il *tannato di mercurio,* sale mal definito, e a composizione eminentemente variabile, è stato usato da Lustgarten e da Kaposi. Iniettato alla dose di 10 centigr., sospeso in olio di vaselina, provoca

reazioni locali dolorose; i suoi granuli ostruiscono facilmente il lume dell'ago; con facilità, anche per semplice triturazione in mortaio permette la separazione di particelle di mercurio metallico. La sua azione terapeutica non è intensa.

Da Sükhoff (1890) fu tentato l'uso del cinabro (*sesquisolfuro di mercurio*).

Il *benzoato di mercurio* (1888) proposto da Stokouwenkoff, e largamente usato per iniezioni disciolto in soluzione di cloruro sodico, fu pure usato sotto forma di sale insolubile in sospensione oleosa, ma con scarso risultato.

Ullmann (1892) ha tentata l'introduzione in terapia del *mercurio resorcino-acetico* e del *tribromofenolacetato* di Hg; ma la sua pratica non trovò seguaci.

Una sospensione al 10 % di *protoioduro di mercurio* ha servito, per ricerche, a Levy-Bing (1903). Non ha effetti tossici; produce dolori alla località non così rilevanti come quelli del calomelano. I risultati sarebbero soddisfacenti tanto dal lato della intensità che della prontezza d'azione.

Lo stesso Levy-Bing ha adoperato in alcuni casi, con risultati terapeutici soddisfacenti, ed alla solita dose di 10 centigr., *l'urato di mercurio*, il quale è riuscito però notevolmente doloroso, senza determinare reazione infiammatoria intensa.

Recentissimamente (1904) Pollacci, fondandosi sulla sua opinione circa la trasformazione che il calomelano deve, per essere assorbito, subire in *solfocianato di mercurio*, ha proposto la diretta iniezione di questo sale. Già da tempo, per cortesia del prof. Pollacci stesso, ho avuto l'opportunità di usare in alcuni casi il solfocianato di mercurio, sia disciolto in soluzione di cloruro sodico, sia, più frequentemente, sospeso in olio di vaselina. Dopo tentativi con quantità progressive, mi sono arrestato alla dose di 5 a 6 centigr. Il sale si presta ottimamente per la sospensione, che risulta omogenea e tale si conserva più a lungo che non quella di calomelano.

I fenomeni di reazione locale sono simili a quelli consecutivi alla iniezione di protocloruro; insorgono però più rapidamente, arrivando al punto culminante in 24 a 48 ore; in questo momento il dolore locale è notevolmente intenso. Già in terza giornata però i sintomi di reazione sono completamente scomparsi o per lo meno notevolmente diminuiti. Quasi costantemente si hanno segni di reazione generale, febbre, cefalea, malessere. L'efficacia del solfocianato è paragonabile a quella degli altri preparati insolubili maggiormente

in uso, è certo notevole, ma inferiore a quella del calomelano, per quanto sia difficile, in questo campo, stabilire paralleli esatti. L'azione è rapida. Mi è parso che l'uso prolungato del rimedio abbia indotto negli ammalati un certo grado di anemia. Su questo punto non potrei però pronunciarmi con sicurezza.

Il contenuto in mercurio dei vari sali ora enumerati sarebbe il seguente:

Benzoato di mercurio . . .	45,25 °/₀
Calomelano	84,92 °/₀
Fenato di mercurio	51,81 °/₀
Fosfato di mercurio	75,95 °/₀
Mercurio fenolcalomelano . .	64,59 °/₀
Mercurio resorcino-acetico . .	68,9 °/₀
Mercurio metallico (olio grigio)	100,00 °/₀
Ossido giallo di mercurio . .	92,6 °/₀
Ossido rosso di mercurio . .	92,6 °/₀
Ossido nero di mercurio . .	96,15 °/₀
Protoioduro di mercurio . .	61,16 °/₀
Salicilato di mercurio (basico)	59,52 °/₀
Sesquisolfuro di mercurio . .	86,20 °/₀
Solfato mercurico	67,53 °/₀
Solfocianato di mercurio . .	63,29 °/₀
Tannato (composto a contenuto di Hg variabile)	
Timolacetato di mercurio . .	55,10 °/₀
Tribromofenilacetato	29,31 °/₀
Urato	54,34 °/₀

Parlando dell'azione del calomelano abbiamo visto come da molti si ritenga che la efficacia di un preparato mercuriale dipenda esclusivamente dal suo contenuto in mercurio. Tale opinione non è certo sostenibile in modo assoluto. Non vi ha dubbio che la quantità di mercurio iniettato rappresenti uno dei maggiori coefficienti, per l'energia e l'intensità di azione contro la sifilide, ma non è meno assodato che di altri elementi, ed in ispecial modo della maggiore o minore rapidità e delle modalità di assorbimento e di eliminazione, convenga tenere giusto conto.

Questo ci spiega come il calomelano possa essere ritenuto dalla quasi totalità dei pratici, e sia realmente, più efficace non solo degli

altri preparati, che contengono mercurio in minore quantità, ma anche degli ossidi e dell'olio grigio che offrono un contenuto di mercurio superiore, e per mezzo dei quali è possibile introdurre nell'organismo una quantità più rilevante del rimedio specifico.

Per cui, se, in riguardo alla attenuazione dei sintomi locali e specialmente della dolorabilità, si può affermare che la proposta di alcuni dei preparati insolubili rappresenti un progresso terapeutico, è innegabile che, come potenza curativa, nessuno dei metodi a cui la scoperta del Clinico di Pavia ha dato diretta origine, può uguagliare e tanto meno sorpassare quello da Scarenzio primitivamente proposto ed usato.

Conclusione.

Il mio còmpito di storico è finito.

Era intenzione mia di riassumere in questo punto, in un giudizio sintetico, quanto era venuto partitamente esponendo nei capitoli precedenti.

Ho preferito invece alla esposizione di un criterio personale, che avrebbe potuto peccare di scarsa obbiettività, la enumerazione dei giudizi che sifilografi fra i più illustri hanno emesso a proposito del metodo Scarenzio.

E per cominciare col nome di un'autorità indiscussa, accennerò al parere di Fournier che, poco favorevole dapprima al calomelano, ha finito per riguardarlo come "*un médicament dont les effets tiennent parfois du prodige* „.

Secondo Balzer il metodo Scarenzio " *est une des meilleures, la meilleure même que l'on puisse employer contre la syphilis. C'est la méthode la plus simple est la plus précise* „.

Welander ritiene " *il valore del metodo così alto, che certamente gli sta dinanzi un grande avvenire, e non sarà mai superato dagli altri* „.

Doyon afferma che " *l'utilité du calomel est incontestable; on peut y avoir recours dans le cas où une action rapide est nécessaire.* „

Il giudizio di Barthélemy è che " *ce procédé guérit, guérit mieux que les autres* „.

Galliot non conosce un altro mezzo di cura della sifilide " *altrettanto rapido ed efficace* „.

Per Leser e Vogeler " *l'iniezione di calomelano costituisce un metodo pulito, razionale, comodo per il paziente e per il medico, indicato in tutte le forme di sifilide per l'azione sua rapida e duratura* „.

Portalier chiama il calomelano " *un spécifique souverain contre les formes graves ou rebelles, incessamment récidivantes, de la vérole et soit de la vérole jeune, soit de la vérole avancée en âge* „.

Danlos ritiene che “ *les injections de calomel sont plus actives que les autres préparations mercurielles* „.

Thibierge riconosce che “ *les injections de calomel ont aujourd'hui leur réputation faite, bien et dûment faite: aucun agent de l'hypodermie anti-syphilitique n'a une efficacité plus constante et plus rapide; grâce à elle on peut juguler à bref délai une manifestation syphilitique si grave, si ancienne, si rebelle soit-elle, on peut juger en quelques jours un diagnostic incertain. Il n'y a aucune hésitation sur ce point* „.

Mibelli infine afferma che “ *le iniezioni di calomelano dimostrano, per dirla col Jullien, una specie di* quid divinum *per la profondità della loro azione, per la intensità delle modificazioni che arrecano, per la prontezza e per la sicurezza degli effetti* „.

BIBLIOGRAFIA (1).

1864.

SCARENZIO ANGELO, Primi tentativi di cura della sifilide costituzionale. — *Annali Universali di Medicina*, Serie IV, Vol. 53, pag. 602, agosto e settembre 1864.

ZEISSL, Lehrbuch der constitutionellen Syphilis. — Erlangen, 1864, pag. 381.

1865.

SCARENZIO A., Rivista sifilografica in *Annali Universali di Medicina*. — Giugno 1865, pag. 666.

1866.

AMBROSOLI C., Sul modo di curare la sifilide costituzionale colle iniezioni sottocutanee di un preparato di mercurio. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1866, Vol. I, pag. 97.

BERKELEY HILL, Subcutaneous injections of mercury in constit. syphilis. — *The Lancet*, maggio 1866.

LASÉGUE, De la médication hypodermique. — *Archives générales de médecine*, gennaio 1866.

PROFETA, Della sifilide costituzionale e della sua cura. — *Giornale Ital.*, ecc., 1866, Vol. I.

SAKOWSKI, Ueber einige Veränderungen, welche das Quecksilber im thierischen organismus hervorruft. — *Archiv f. pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin von Rudolph Virchow*, novembre 1866.

---

(1) La compilazione di questo indice bibliografico mi è stata facilitata dai dati raccolti in opere precedenti, quali, in ispecial modo:

Una memoria di SMIRNOFF (in svedese), *Kort framställning af syfilisterapin medelst injektion af olösliga Kvicksilfverpreparat.* — Helsingfors, 1890 (per la bibliografia dal 1864 al 1889).

Una memoria di EUDLITZ, *Traitement hypodermique de la syphilis par les sels mercuriels en général et par le sozoiodolate de mercure en particulier.* — Paris, 1893 (per la bibliografia dal 1889 al 1892).

Gli *Indici bibliografici sulla cura della sifilide secondo il metodo Scarenzio*, del dott. GIUSEPPE SOFFIANTINI — Milano, 1896 e 1897 (per la bibliografia dal 1892 al 1897).

Un lavoro di LÉVY-BING, *Les injections mercurielles intra-musculaires dans la syphilis.* — Paris, 1903 (per la bibliografia dal 1892 al 1902).

Nel presente indice ho citato quasi esclusivamente, oltre a quelli ricordati nel testo, i lavori sulla iniezione di calomelano. Di quelli che riguardano altri preparati mercuriali insolubili mi sono limitato a registrare soltanto i più importanti.

SCARENZIO A., La reinfezione sifilitica in rapporto col dualismo del virus della stessa natura. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1866.

1867.

CASATI. — *Ippocratico*, 1867, pag. 476.
MONTEFORTE G., Resultati clinici raccolti nel Sifilicomio di Palermo negli anni 1865-66. — Palermo, 1867.
PORTA, Dei recenti progressi della chirurgia italiana. — Milano, 1867.
SCARENZIO A. e RICORDI A., La siringazione dei dutti salivari nello studio della cura ipodermica mercuriale contro la sifilide. — *Annali Universali di Medicina*, Vol. CXCIX, febbraio 1867.

1868.

BOUCHARDAT. — *Annuaire de thérapeutique*, 26 et 27 année, Paris, 1868.
LEWIN, Ueber Syphilisbehandlung mit hypodermatischer Sublimatinjection nebst epikritischen Bemerkungen. — *Annalen des Charité Krankenhauses*, Berlin, 1868.
PREVITALI. — *Comitato medico di Bergamo*, seduta 15 novembre 1868.
SORESINA G. B., Nota ad una recensione del lavoro di Lewin. — *Giornale italiano*, ecc., 1868, pag. 104, Vol. I.

1869.

MANASSEI. — *Giornale medico di Roma*, maggio 1869.
MAX V. MONS O., Rapport sur une mémoire de concours de MM. Scarenzio et Ricordi. — *Journal de méd., de chir. et de pharmacie*, 1869. Tradotto in *Giornale ital. malattie veneree*, 1869, Vol. II.
— *Gaz. des Hôpitaux*, numeri 21 e 24, 1869.
MARTIN A., Ibidem, N. 27, pag. 106.
RICORDI A. e SCARENZIO A., La méthode hypodermique dans la cure de la syphilis. — *Journal de Médecine et de Pharmacologie de la Société Royale des Sciences médicales et naturelles de Belgique*, 1869-70.
RIVISTA in *The Lancet*, 1870, Vol. II, pag. 716.
ZULCH E., Beitrag zur Lehre von der hypodermatischen Behandlung der Syphilis. Inaugural Dissertation. — Marburg, 1869.

1870.

CABRAL C., Papulas mucosas ulceradas do penis, ecc.; enjecçao hypodermica de calomelanos. — *J. Soc. d. Sc. Med. de Lisb.*, 1870.
DE MAGRI F., Altri casi di malattie oculari sifilitiche curati colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, Vol. II, pag. 65.
FLARER G., Cherato-iritide specifica curata colle iniezioni sottocutanee di calomelano. — Ivi, Vol. I, pag. 232.

MORA A., Contribuzioni cliniche relative al metodo del professore Scarenzio per la cura della sifilide costituzionale. Ivi, Vol. II, pag. 279, e 1871, Vol. I, pag. 262 e 329 e Vol. II, pag. 288.

PADOVA C., Due casi di sifilide costituzionale al periodo terziario curati colle iniezioni sottocutanee di calomelano. — Ivi, 1870. Vol. I, pag. 156.

QUAGLINO A., Alcuni casi di malattie oculari a fondo sifilitico curati colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — Ivi, Vol I. pag. 274.

RAGAZZONI Z. ed APPIANI O., Iniezioni ipodermiche di calomelano nella sifilide costituzionale. — Ivi, pag. 321.

SORESINA G., Risposta al prof. Thiry. — Ivi, Vol. I, pag. 161.

1871.

FIORANI G. E MAFFIORETTI C., Contribuzione alla cura della sifilide colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1871, Vol. I, pag. 147.

FORLANINI C., La iniezione ipodermica di calomelano ed il suo valore rivulsivo nella cura delle malattie sifilitiche oculari. — *Annali di oftalmologia*, 1871, fasc. I, pag. 86.

GEISSLER. — *Schmidt's Jahrb.*, 1871, Vol. 151, pag. 310.

PETRENI M., Appunti sulla medicina ipodermica. — *Lo sperimentale*, febbr. 1871. (Cita osservazioni dei dottori Bonaugurelli, Bonci, Benvenuti e Baciocchi).

POGGI, Contributo alla storia delle iniezioni sottocutanee di calomelano nella cura della sifilide costituzionale. — *Gior. it. mal. ven.* 1871, Vol. II, pag. 349.

RAGAZZONI e APPIANI, Ulteriori cure di sifilide costituzionale colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — Ivi, 1871, Vol. II, pag. 202.

SCARENZIO A., Sifilide cerebrale curata e guarita colle iniezioni sottocutanee di calomelano. — *Giorn. ital. malattie veneree*, ecc., Vol. I, pag. 257.

— Ulcero indurato al pene, ulcero cefalico, sifilide costituzionale. — Ivi, Vol. I, pag. 347.

SCARENZIO A. e RICORDI A., Il metodo ipodermico nella cura della sifilide. — *Annali Univ. di Med.*, Vol. CCXV, gennaio e febbraio 1871.

SORESINA, Osservazioni sulla precedente memoria del Forlanini e su un altro lavoro intitolato: « Alcuni casi di malattie oculari a fondo sifilitico, curati colle iniezioni ipodermiche di calomelano » (*Il Movimento*, 25 gennaio 1871, pag. 11). — *Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle*, 1871, anno VI, Vol. I, pag. 190.

STEFANINI D., Sifilide costituzionale con irido-ciclite sinistra curata e guarita colle iniezioni di calomelano. — Ivi, vol. I, pag. 156.

ZAMBON F., Contribuzione al metodo del prof. Scarenzio per la cura della sifilide costituzionale. — *Gazz. med. ital. prov. ven.*, Padova, 1871.

1872.

BONADEI U., Quattro casi di sifilide costituzionale curati colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Giorn. ital. mal. ven.*, pag. 353.

De Magri F., Altri casi di malattie oculari d'indole sifilitica curati colle iniezioni di calomelano. — Ivi, pag. 3.

Gotti, Delle iniezioni ipodermiche di calomelano nelle cheratiti e cheratoiriti a fondo sifilitico e scrofoloso. — *Rivista clinica di Bologna*, marzo 1872.

Pirocchi e Porlezza, Contribuzione alla cura della sifilide costituzionale colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Gior. it. delle mal. ven. e della pelle*, pag. 72, 193, 293.

Profeta, Sulla cura mercuriale ipodermica della sifilide. — *Osservatore medico*, Palermo, fasc. 1 e 2, 1872.

Quaglino A., Irite sifilitica dell'occhio sinistro con ascesso dell'iride e limitazione grande della pupilla per sinecchie posteriori molteplici, iniezione ipodermica di calomelano alla tempia seguita da guarigione. — *Giorn. it. delle mal. ven.*, ecc., pag. 15.

Rosmini, Caso di coroido-ciclite suppurativa guarita mediante le ripetute paracentesi corneali e la successiva iniezione ipodermica di calomelano alla regione temporale. — *Annali di ottalmologia*, pag. 215.

Scarenzio A., Sifilide costituzionale recidiva guarita colle iniezioni sottocutanee di calomelano. Apparente scomparsa del male, guarigione completa due mesi dopo in seguito a continuata elaborazione di parte del sale mercuriale rimasto in sito. — *Giorn. ital. mal. ven.*, ecc., pag. 344.

— Alcuni casi di sifilide costituzionale trattati colle iniezioni di calomelano a vapore a tenui dosi. — Ivi, pag. 346.

Sante Pico, Tre casi di sifilide costituzionale curati e guariti colle iniezioni sottocutanee di calomelano. — Ivi, pag. 356.

Schopf, Ueber hypodermatischmercurielle Behandlung der Syphilis. — *Allg. Wien. med. Zeitung*, N. 13 u. 14.

1873.

Pagello P., Sulle iniezioni di calomelano col metodo del prof. Scarenzio nella cura dei tumori sifilitici. — *Gazz. med. ital. lomb.*, N. 14.

Pierantoni R., Contribuzione alla cura della sifilide colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Raccoglitore medico*, 1873, pag. 249 e 401.

Pirocchi P. e Porlezza P., Le piccole dosi di calomelano nella cura ipodermica della sifilide costituzionale. — *Giorn. ital. mal. ven.*, ecc., 1873, pag. 217.

1874.

Arigo S., Sulla cura della polmonite colle iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Gazz. med. lomb.*, 1874, pag. 321.

Bergonzini C. e Ronchi I., Due casi di sifilide costituzionale curati colle iniezioni di calomelano a tenuissime dosi. — *Spallanzani*, Modena, 1874, pag. 318.

Cullingworth, On the subcutaneous injection of mercury. — *The Lancet*, maggio 1874.

Formenti, Iniezioni ipodermiche di calomelano nella cura delle polmoniti. — *Gazz. med. lom.*, 1874, pag, 252.

Gamba, Questioni di sifilografia in occasione di un rapporto intorno ad una memoria del dott. S. Pierantoni intitolata: « Contribuzione alla cura della sifilide per l'inoculazione ipodermica di mercurio-calomelano. » — *Giornale della R. Accad. Med. di Torino*, 1874.

Pierantoni S., Contribuzione alla cura della sifilide per l'iniezione ipodermica di mercurio-calomelano. — Ivi, 1874.

Von Sigmund, Intorno al momento opportuno d'incominciare il trattamento generale della sifilide, e sulla scelta del metodo di cura. — *Giorn. italiano malattie veneree*, ecc., 1874, pag. 3.

Stefanini D., La iniezione sottocutanea di calomelano quale mezzo diagnostico in un caso dubbio di sifilide. — Ivi, 1874, pag. 90.

Turati, Sette anni di pratica sifilografica. — Milano, 1874.

Valle E., Delle iniezioni ipodermiche di calomelano nelle malattie sifilitiche. — Sassari, 1874.

1875.

Pagello P., Epitelioma sifilitico della lingua curato con iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Gazzetta medica lombarda*, pag. 193, 1875.

Tizzoni, Sulle malattie veneree. — Studii, osservazioni, statistiche fatti nello Spedale di Pisa. — Pisa, 1875.

1876.

Lewin, Einige Bermerkungen über die Behandlung der Syphilis mittelst hypodermatischen Sublimatinjectionen. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, pag. 645.

Padova C., Sulla cura della sifilide mediante le iniezioni sottocutanee di un preparato di mercurio. — *Giorn. ital. malattie veneree*, ecc., pag. 113.

Saltini, La iniezione sottocutanea di calomelano nella cura della irite sifilitica. — *Annali di oftalmologia*, pag. 337.

Sigmund, Ueber neuere Behandlungsweisen der Syphilis. — *Wiener Klinik*, ottobre.

1877.

Koelliker Th., Ueber die Behandlung der Syphilis mit subcutanen Calomel-injectionen. — *Chir. Centralblatt*, IV. — *Verh. der phys. med. Gesellschaft* in Würzburg, pag. 175.

Neumann, Ueber die hypodermatische Quecksilberbehandlung der Syphilis. — *Strickers med. Jahrbuch*, Wien, pag. 107.

1878.

Hallopeau, Du mercure. Act. phys. et thérap. — *Thèse d'agrég.*, Paris.

Schilling, Resoconto statistico-clinico dell'Ospitale di S. Gallicano, Bologna, 1878.

1879.

Fuerbringer, Zur localen und resorptiven Wirkungsweise einiger Mercurialien bei Syphilis, insbes. des subcutan. injicirten metallischen Quecksilbers. — *Deutsch. Archiv f. Klin. Med.*, XXIV, pag. 129.

JULLIEN L., Traité pratique des maladies vénériennes. — Paris, 1879.

SCHILLING, Relazione sugli infermi dell'Ospedale di S. Gallicano curati nell'anno 1878. — Roma, 1879.

VALLE, Rendiconto statistico-clinico delle malattie curate nel Dispensario celtico e ginecologico di Sassari. — Sassari, 1879.

1880.

DUJARDIN BEAUMETZ et LUTON, Inj. sous-cut. de mercure met. dans la syphilis. — *Bulletin de Thérapeutique*, t. XCIX, pag. 512.

RASORI, Le iniezioni ipodermiche nella sifilide. — Roma, 1880.

SCARENZIO A., Sifilide congenita per diretta influenza paterna, immunità della gestante. Contagio infettante nella puerpera per opera del neonato. — *Gior. ital. mal. ven. e della pelle*, 1880, pag. 16.

SCHILLING, Rendiconto statistico-clinico dell'Ospedale di S. Gallicano per il 1879. — Roma 1880.

SIGMUND, Vorlesungen über neuere Behandlungsweisen der Syphilis. — Vienna.

1881.

BREDA A., Rendiconto clinico del 1881. — Padova.

1882.

LUTON, Des milieux hypod. — *Archiv. gén. de Méd.*, Tom. II, pag. 526.

RAMPOLDI R., Le iniezioni ipodermiche di calomelano a proposito di un caso di irite sifilitica gommosa. — *Annali Univ.*, ecc., Vol. CCLXI, 1882.

SCARENZIO A., Caso di reinfezione sifilitica. — *Giorn. ital. mal. ven.*, pag. 292.

SCHILLING, Rendiconto statistico clinico dell'arcispedale di S. Maria e S. Gallicano dell'anno 1881. — Roma, 1882.

1883.

GAMBA A., La cura della sifilide in relazione coi dati della scienza moderna. — Torino 1883. V. rivista critica in *Giornale ital.*, ecc., 1883, pag. 123.

MENICI, *Commentari dell'Ateneo di Brescia*, pel 1883, pag. 148.

RAMPOLDI, Rendiconto della Clinica oculistica di Pavia per gli anni 1881-82. — *Annali di ottalmologia*, fasc. 6, 1883.

SCARENZIO A., Resoconto sommario della clinica dermosifilopatica di Pavia durante l'anno 1881. — *Giorn. ital. mal. ven.*, ecc., pag. 81.

— Laringo-tracheite crupale curata con esito felice mediante la iniezione sottocutanea di calomelano. — *Ann. Univ. di Med.*, 1883, Vol. 265.

SIGMUND V., Vorlesungen über neuere Behandlungsweisen der Syphilis. Dritte Auflage. — Vienna.

SMIRNOFF G., Om behandling af Syfilis medelst subkutana Kalomelinjektioner. — Helsingfors, 1883.

1884.

BARDUZZI D., Iniezioni ipod. merc. — *Giorn. ital. mal. ven.*, pag. 84.

JULLIEN, Quelques mots sur les injections hypodermiques de calomel dans le traitement de le syphilis. — *Annales de Dermat. et de Syphil.*, II Serie, Paris, 1884, pag. 73.

LANG, Zur Syphilistherapie. — *Wien. Medic. Wochenschr.*, N. 34 e 35.

LESSER, Manuale delle mal. cut. e venereo-sifilitiche. — Traduzione italiana di G. Sommer, pag. 207, ed. Vallardi, P. II.

LUNDBERG, Om subkutana kalomelinjectioner. — *Tidskrift i militärhelsovard*, 1884.

MARTINEAU L., Trait. de la Syphilis par les injections mercurielles. — *Rév. clin. méd. chir.*, Paris, I, pag. 29-36.

RAMPOLDI, Ancora delle iniezioni ip. di calomelano alle tempia nella terapia oculare. — *Annali di ottalmologia*, anno XIII, fasc. I.

SCARENZIO A., Resoconto sommario degli ammalati degenti nella Clinica Dermo-Sifiliatrica di Pavia durante il biennio 1882-83. — Pavia, 1884.

SMIRNOFF G., Om subkutana kalomelinjectioner. — *Congresso internazionale di Copenhagen*, 1884.

STREITZ, Trait. de la syphilis par les inject. hypod. Quelques formules nouvelles. — *Arch. de méd. navale*, agosto.

WATRASZEWSKI V., Zur Behandlung der Syphilis mit Calomelinjektionen. — *Vierteljahr f. Dermatol. u. Syphilis*, 1884, pag. 393.

. 1885.

BONACCORSI C., Il Sifilicomio femminile di Cremona nell'anno 1884. — *Bollettino del Comitato medico cremonese*, 1885.

LUTON, Injections musculaires de mercure métallique. — *Journal des Sociétés scientifiques*, pag. 380.

MONTI, Ueber ältere u. neuere Methoden der Behandlung der angeborenen Lues. — *Archiv f. Kinderheilkunde*, 6 Bd., 1 Heft, 1884-1885.

NEISSER, Ueber Calomelinjectionen. — *Sectionsbericht der 58 Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte*, Strassburg, pag. 13.

NEUMANN J., Ueber hypodermatische Behandlung der Syphilis. — *Wiener med. Presse*, XXVI, pag. 80.

SCARENZIO A, Riapparizione della sifilide in tutti i suoi stadii. — *Giorn. ital. mal. ven.*, pag. 140, 1885.

SOFFIANTINI G., *Atti dell'XI Congresso dell'Associazione medica italiana tenuto in Perugia nel settembre 1888*, pag. 261.

— La cura della sifilide costituzionale secondo il processo di Smirnoff. — *Gior. ital. mal. ven.*, pag. 12.

1886.

ARCARI A., La medicazione di Smirnoff nella cura della sifilide. — *Giornale ital. mal. ven.*, 1886, pag. 266.

Astley Bloxam J., Clinical remarks on the traitment of syphilis by subcutaneous injections of mercury. — *The Lancet*, 21 agosto.

Balzer F. — Trait. de la syphil. par les injections souscut. de calomel. — *Gazette des Hôpitaux*, pag. 136.

— Trait. de la syphilis par la méthode de Scarenzio. — *Soc. de biologie*, seduta 20 novembre 1886.

Bloom J. N., Calomel injections in syphilis, with two cases. — *Practice Richmond*, 1886, pag. 233.

Breda, Perionissi multiple e gomme cutanee precoci. — Padova, 1886.

Gamberini, Il fenato di mercurio, nuovo medicamento per la cura della sifilide. — Piacenza, 1886. — Ref. in *Giorn. ital. mal. ven.*, pag. 241.

Kaposi, Ueber Therapie der Syphilis. — *Verandlungen des Congr. f. innere Medicin*, April 1886.

Kopp und Chotzen, Ueber die subkutane Anwendung des Calomel bei der Syphilisbehandlung. — *Vierteljarh. f. Dermatol. u. Syphil.*, 1886, H. 4, pag. 747.

Landsberg, Ueber Ausscheidung des Quecksilbers aus dem Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Calomel. — *Inaug. Dissert.*, Breslau.

Lang, Zur Syphilistherapie. — *Wien. med. Wochenschr.*, N. 34 e 35.

Lantz, Cura della sifilide colle iniezioni sottocutanee di calomelano. — *Gazzetta medica di Pietroburgo*, 29, 35 e *Med. Obozr. di Mosca*, N. 16.

Lipp, Behandlung der frühesten Stadiums d.*Syph. — *Monatsh. f. prakt. Dermatol.*, pag. 510.

Neisser, Ueber Calomelinjectionen zur Syphilisbehandlung. — *Breslauer ärztliche Zeitschrift*, N. 4 e V Congresso di medicina interna, Wiesbaden.

Doutrelepont, Ibidem.

Edlefsen, Ibidem.

Nicolich G., Settima divisione sifil. chirurgica dell'Ospitale civ. di Trieste, 1886.

Rampoldi R., Di talune manifestazioni secondarie della sifilide nell'occhio e della loro cura con le iniezioni ipodermiche di calomelano. — *Gior. ital. mal. ven.*, fasc. I, 1886.

— Ancora delle iniezioni ipodermiche di calomelano alle tempia nella terapia oculare. — *Annali di ottalmologia*, anno XII, fasc. VI e anno XIII, fasc. I.

Runeberg, Utlatande ofver, Dr. G. Smirnoff disputation för e. o. professionen i syfilidologi och hudsjukdomar. — Helsingfors., 1886.

Scarenzio, Il cateterismo dei dutti stenoniani nella cura della idrargiriasi. — R. Istituto Lombardo di scienze e lettere, seduta 1° aprile 1886, *Giorn. ital. delle mal. ven.*, fasc. 2.

Steiner L., Zur Behandlung der Syphilis. — *Württemb. med. Correspondenzblatt*, N. 10.

Stoukowenkoff, Traitement de la syphilis par la méthode de Scarenzio. — *Bull. gen. de Thérap.*, N. 8.

Szadek, Tratamento de la Syph. mediante las injectiones profondas de oxydo amarilo de mercurio en los musculos gluteos. — *Rev. de cien. med.*, Barcelone, T. XII, pag. 519.

SZADEK, Ueber Behandlung der Syphilis mit tiefen intramuscularen Injectionen von Quecksilberpreparationen. — *Allg. Wien. med. Zeitung*, T. XXXI, pagine 386 e 411.

SMIRNOFF S., Développement de la méthode de Scarenzio. — Helsingfors, 1886.

JAJA, Sul sifiloderma condilomatoso. — *Morgagni*, 1886.

WATRASZEWSKI, Ueber die Beh. der Syphilis mir subcutanen Injectionen von Quecksylberoxyden. — *Centralbl. f. d. med. Wiessenschaften*, N. 2, pag. 17.

— Zur Beh. der Syphilis mit Injectionen von Calomel und von Quecksylberoxyden. — *Wiener med. Presse*.

WELANDER. Untersöknigar om Quicksilfrets, etc. — *Nord. med. Arkiv.*, 1886, B. XVIII. Ref. in *Arch. f. derm. und Syph.* 1887, pag. 415.

— Recherches sur l'absorption et sur l'élimination du mercure dans l'organisme humain. — *Annales de derm. et syph*, 1886, pag. 412

1887.

ABEND, Behand. d. Syph. durch subcutane Injectionen von hydr. ox. nigrum. — *Inaug. Dissert. Würzburg*, 1887.

BALZER F., Traitement de la syphilis par la méthode de Scarenzio : Injections sous-cutanées de calomel en suspension dans l'huile de vaseline. — *Comptes rendus de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1887, pag. 112.

DU CASTEL, Ibidem.

BALZER, Des accidents locaux déterminés par les injections de calomel et d'oxyde jaune suivant la méthode de Scarenzio. — *Société des Hôpitaux*, 22 Avril et *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, pag. 276.

BESNIER, Trait. de la Syph. par les injections hypodermiques. — *Soc. méd. d. Hôp.* et *Gaz. d. Hôp.*, pag. 308.

— Sur les procédés de mercurialisation par voie hypodermique appliquée au traitement de la syph., etc. — *Soc. des Hôpitaux*, 25 marzo 1887.

MAURIAC, Thérapeutique générale de la syphilis. — Ib., 27 maggio 1887.

BLOOM, The subcutaneous injections of calomel in the treatment of syphilis. — *American pract. and News*, Louisville N. 3.

BREDA A., Manuale pratico di mal. veneree e sifilitiche, Padova, 1887, pag. 568.

BROCQ, Du traitement de la syphilis par les iniections souscut. de préparations mercurielles insolubles. — *Gazette hebd. de méd. et de chir.*, N. 37 et 38, pag. 594 et 612.

CAIRE, Traitem. de la syph. par les injections souscut. de calomel. — *Thèse de Montpellier*.

CENAS, Note sur le traitement de la syphilis par les injections de calomel. — *Loire méd. S. Etienne*, 1887.

CHOTZEN (Breslau), Gewebsveränderungen bei subcut. Kalomelinjectionen. — *Versam. deutsch. Naturf. und Aerzte*, Wiesbaden 1887.

DEHIO, Notiz zur therapeutischen Verwendung der subcut. Calomelinjectionen. — *Petersburg. med. Wochensch.* Ref. in *Wierteljahr f. Derm. und Syph.*, pag. 1153.

Delpech, Considerations sur les injections hypodermiques de sels mercuriels insolubles (calomel et oxyde jaune de mercure en particulier) et sur les accidents qu'ils produisent. — *Journal de Méd.*, Paris, Vol. XIII, pag. 289.

Diday, Trait. de la syph. par les composés mercuriaux insolubles. — *Lyon médical*, LIV, pag. 578.

Du Castel, Sur les injections sous-cut. de calomel. — *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp.*, N. 5, pag. 119.

Finger, Ueber Prinzipien der Beh. der Syph. — *Wien. Med. Woch.*, N. 28, 29 e 30.

Galliot, Nouveaux faits en faveur de l'emploi des injections hypod. de vaseline médicinale avec calomel et oxyde jaune dans le traitement de la syph. — *Semaine Médicale*, pag. 497.

Guelpa, Les injections hypod. de sels insolubles de mercure. — *Bull. gén. de thérap.*, pag. 289.

Hallopeau, Traitement général de la Syphilis. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, Seduta del 10 giugno 1887.

Hallstén K., Utlatande vid Medicinska Fakultetens, etc., Helsingfors, 1887.

Harttung, Ueber die Neissers'chen Kalomelinjectionen. — *Deut. med. Woch.*, N. 16.

Kopp, Ueber die Beh. der Syph. mit subcutanen Kalomelinjectionen. — *Münch. med. Woch.*, pag. 95.

Krecke, Zur Beh. der Syphilis mit subcutanen Calomelinjectionen. — *Münch. med. Wochenschr.*, 1887, N. 6, pag. 92.

Kühn, Zur intramusculären Injection von Calomel u. Hydrargyrum oxydatum flavum. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1887, N. 30.

Ledermann, Die subcutane Quecksilberbehandlung der Syph. — Inaug. Diss. Berlin, 1887. — Anal. in *Rev. de Sc. méd.*, 1888, T. XXXI, pag. 614.

Le Ray, Des inject. hypodermiques de calomel et d'oxyde jaune dans le traitement de la syphilis. — *Thèse de Paris*, 1887.

Lustgarten, Ueber syphilisbeh. mittelst subcut. Inj. v. Hydrarg. tannic. oxydul. — Congresso di Wiesbaden, 1887.

Masini, La cura delle manifestazioni sifilitiche gommose della laringe con le iniezioni di calomelano. — *Atti del Congresso medico di Pavia*, 1887, pagina 306, Vol. II.

Massei, Ibidem.

Soffiantini, Ibidem.

Mauriac Ch., Les modes d'administration du mercure dans la syphilis. — *Revue gén. de Clin. et de Thérap.*, N. 20.

Mazza A., Le iniezioni ipodermiche di calomelano. Ricerche anatomiche e sperimentali come contributo alla etiologia della suppurazione. Pavia 1887.

Morrow, An appreciation of the modern method of treatment of syphilis by hypod. inject. — *Med. Record*, New-York, pag. 501.

Nicolich G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospitale civico di Trieste, 1887.

Petersen, Sulle iniezioni profonde di calomelano nella sifilide. — II Congresso russo, Pietroburgo, 1887. — Ref. in *Arch. f. Derm. und. Syph.*, 1887, pag. 1157.

Pippingsköld, Bedömande öfver ett. för e. o. professuren i Syfilidologi och Hudsjukdomar den 19 Mai 1886 ventileredt disputationsspecimen met tillkommet publ. bemötande och bilagor, i Medicinska Fakulteten vid Kejs. Alexanders Universitetet i Finland afgifvet af Professoren J. Pippingsköld, D. M. — Helsingfors, 1887.

— Le développement de la méthode de Scarenzio. — Thèse du D.r Smirnoff, accompagnée d'une réponse et d'annexes. Jugement motivé porté en Séance officielle de la Faculté de Méd. de l'Université de Helsingfors, 1887.

Pontoppidan, Nyere Injektionsbehandlinger mod syfilis. — *Hospital Tidende*, 1887, N. 51 e 52.

Querenghi. Irite plastica destra guarita colla iniezione ipod. di calomelano alla tempia. — *Gazz. Ospedali*, 11 maggio 1887.

Reinhard, Beitrag zur Beh. des Lues mit Neissers'chen Calomelinjectionen. — *Deutsche med. Wochensch.*, N. 41, 1887, p. 469.

Ricklin, Sur le traitement de la syphilis par les injections sous-cut. de calomel. — *Gaz. méd. de Paris*, pag. 257 e 270.

Rosenthal, Allgemeine Gesichtspunkte bei der Beh. des Syph. mittelst Quecksilbereinspritzungen. — *Vierteljh f. Derm. u. Syph.*. Heft. 4, pag. 1101.

Salsotto, Sulla cura ipodermica della sifilide. — *Gazzetta medica di Torino.*

Scarenzio A., Due casi di glossite gommosa sifilitica curati mediante la iniezione intramuscolare di calomelano. — *Rendiconti del R. Istit. Lombardo.*

Schuster (Aachen), Die Syphilis, deren Wesen, Verlauf und Behandlung, 1887.

Silva Araujo, Le salicylate de mercure et ses applications dans la syphilis, etc. — *Journal de Méd. et Pharm.*, Paris, gennaio 1887 e *Giorn. ital. malattie veneree*, fasc. II.

Smirnoff, Ueber subcutane Kalomelinjection. — *Therapeutische Monatsh.*, N. 8.

Staderini, Iniezione di calomelano alla tempia, conseguente embolia dell'arteria temporale superficiale e gangrena locale. — *Bollett. dei cultori delle scienze mediche*, N. 6.

Stoukowenkoff, Die Weg und Klarstellung des rationellen Grundlagen der Hg. Beh. der Syph. — *Monatsh. f. prakt. Derm.*, pag. 486.

Thiriar, Thérapeutique de la syphilis. Critique des injections sous-cutanées mercurielles. — *Rev. gén. de clinique*, 1887, pag. 204.

Watraszewski, Du traitement de la syphilis par les inject. de sels mercuriels insolubles. — *Congresso int. di Washington*, 1887.

Welander, Zur Frage von der Beh. der. Syph. mit Calomelinjectionen. — *Vierteli. f. Derm. u. Syph.*, Heft. 4, 1887.

— Om Behandling af Syph. med. Calomelinjectionen. — *Hygiea*, Stockholm, 1887.

Zeissl, Die hypodermatische mercurielle Beh. der Syph. — *Centralbl. f. die ges. Ther.*, 1887, N. 69.

1888.

Balzer et Klumpke. Des lésions nécrosiques causées par les inject. souscut de préparations mércur. insolubles. — *Semaine médicale*, N. 28.

Balzer et Reblaub, Sur les lésions expérimentales causées par les inject. intramuscul. d'huile grise et d'oxyde jaune de mercure. — *Soc. de biologie*, Séd. 3 novembre 1888.

Balzer et Reblaub, Traitement de la syph. par les inject. d'huile grise benzoïnée. — *Bull. Méd*, 1888, N. 74.

Bender, Ueber die subcut. Anwendung des Kalomel und des Oleum cinereum bei Syphilis. — *Viertelj. f. Derm. u. Syph.*, pag. 55.

Deelen, Calomel als poliklinisches antisyphiliticum. — *Weekbl. von het Nederl. Tijdschr. voor Geneesk*, I, pag. 305. Ref. in *Arch. f. Dermat. und Syph.*, 1889, pag. 135.

Doutrelepont, Zur Beh. der Syph. mit Injektionen von Kalomelöl u. Oleum cinereum. — *Deutsch. medicin. Wochenschr.*, N. 38.

Duehring E., Die Einwirkung der regulinischen Quecksilbers auf thierische Gewebe. — *Monatsh. f. pr. Derm.*, N. 21.

Finger G., Ueber Beh. der Syph. mit subcut. Kalomelinject. — *Wiener med. Presse*, N. 48, u. 49.

Galliot, Nuovi fatti in favore dell'uso delle iniezioni sottocutanee di vaselina medicinale con calomelano o con ossido giallo di mercurio nella cura della sifilide. — *Giorn. ital. mal. ven.*, ecc., 1888, pag. 78.

Gerson Carl, Ueber Calomelinjectionen bei Syph. — *Inaugural Dissert.*, Bonn, 1888.

Graefe A., Ein Beitrag zur günstigen Wirkung des Calomels bei Syph., etc. — *Inaug. Diss.*, Halle, 1888.

Hallopeau, Des inconvenients et des dangers inhérents au traitement de la syphilis par les injections de mercure pratiquées à intervalles éloignés. — *Bull. médical.*, N. 67.

Haudring V., Beitrag zur Beh. der Syphilis mit Calomelinjectionen. — *St. Petersburger med. Wochenschr.*, N. 43.

Hoffmann L., Ueber die Beh. der Syphilis durch subkutane Kalomelinjectionen. — *Monatsh. f. prakt. Derm.*, pag. 262.

Jadassohn J. u. Zeising E., Einspritzungen von Salicyl. u. Thymolquecksilber zur Syphilisbehandlung. — *Viertelj. f. Derm. u. Syph.*, pag. 781.

Kraus, Ein Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Quecksilber auf den Darm. — *Deutsche med. Wochenschr.* 1888, N. 12.

Kühn, Zur Beh. der Syphilis mit Injectionen von Hydrargyrum oxydatum flavum im Vergleiche zum Kalomelöl. — *Deutsch. med. Wochenchr.*, N. 31, pag. 635.

Lang E., Ueber die Verwendung des Grauen Oeles in der Syphilistherapie. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, N. 9.

— Ueber die Anwendung des Oleum cinereum. — *Therap. Monatsh.*, ottobre, pag. 486.

Lesser E., Ueber Nebenwirkungen bei Injectionen unlöslicher Quecksilberverbindungen. — *Viertelj. f. Derm. u. Syph.*, H. 5.

Masini, La cura delle manifestazioni sifilitiche gommose della laringe colle iniezioni intramuscolari di calomelano. — *Gazz. degli Ospedali*, 1888, N. 49-51.

MUCHARINSKIJ, Behand. der Syph. mit intramuscul. Injectionen von Hydrargyrum oxydatum flavum u. Calomel. — Società med. di Stawropol. Ref. in *Viertelj. f. Derm. u. Syph.*, pag. 460.

NEISSER, Ueber die neuesten Fortschritte in der Syphilistherapie. — *Breslauer ärtz. Zeitschr.*, 1888, N. 2. Ref. in *Monats. f. pr. Derm.*, pag. 440.

NEUMANN, Ueber die Behand. d. Syphilis mit Calomelinject. — *Wiener med. Presse*, 1888, pag. 32-34.

NICOLICH G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospedale civico di Trieste, 1888.

PARISOTTI, Sulla utilità delle iniezioni di calomelano nella cura della sifilide oculare. — *Bull. d. Soc. Lancis. d. Osp. di Roma*, 1888.

RAMPOLDI R., Le iniezioni di calomelano alla tempia e la penetrazione del mercurio nell'umor acqueo dell'occhio. — *Ann. di ottalmol.*, 1888, fasc. III.

RUNEBERG, Quicksilfverförgiftning med. döglig utgång efter subkutana kalomelinjektioner. — *Finska läkaresällskapets handlingar*, N. 10, pag. 626.

ROUSSANOF, Iniezioni di calomelano nella sifilide. — *Wratch.*, N. 8. Ref. in *Bull. Méd.*, pag. 443.

SCHIMANSKY, Beh. der syphilitischen Soldaten mit subcut. Calomelinjectionen. — *Wojenno-Sanitarnoje*, Dielo, 48-49. Ref. in *Vierteljh. für Derm. und Syph.*, 1889, pag. 605.

SCHWIMMER E., Die Grundlinien der heutigen Syphilistherapie. — Hamburg u. Leipzig, 1888.

SIBILAT E., Contribution à l'étude du trait. de la syphilis par la méthode de Scarenzio. — *Thèse de Paris*, 1888.

SIRSKY, Cura della sifilide colle iniezioni di calomelano. — *Tesi di Pietroburgo*, 1888.

SOFFIANTINI G., Il calomelano adoperato per iniezioni ipodermiche ed intramuscolari a scopo diagnostico. — *Giorn. ital. mal. ven.*, 1888, pag. 380.

— A propos des injections de calomel. — *Bulletin médical de Paris*, 1888, N. 93, pag. 1537.

STOUKOWENKOFF, Cura della sifilide col benzoato di mercurio. — Kiew, 1888. Ref. in *Annal. de Dermat.*, 1889.

STSCHEGOLEW, Bemerkungen über hypod. Anwendung von grossen Gaben Calomels bei Syphilis. — *Società med. di Stawropol.* Ref. in *Viertelj. f. Derm. u. Syph.*, pag. 460.

TROST, Ueber das Oleum cinereum im Vergleiche zu den Calomelpräparaten. — *Wien. med. Wochenschr.*, 41.

WATRASZEWSKI, Ueber Beh. der Syph. durch Injection unlöslicher Quecksilbersalzen. — *Viertelj. f. Derm.*, pag. 128.

WILSON, Note on the treatment of Syphilis by the hypoderm. injections of calomel. — *Medical News*, pag. 593.

1889.

ARNOZAN, Effets locaux des inject. hypodermiques de calomel chez le lapin. — *Journ. de méd. de Bordeaux*, 22 settembre 1889.

BERTARELLI A., *Congrès Intern. de Dermatol. et de Syphil.* Paris 1889. Comptes rendus, pag. 508.

BALZER Ivi, pag. 495.

LELOIR et TAVERNIER, Ivi, p. 416.

WATRASZEWSKI, Ivi, pag. 500.

DU CASTEL, Ivi, pag. 465.

BREDA, Sifiloterapia ipodermica con mercuriali insolubili. — *Rivista veneta di scienze med.*, 1889.

CHEMINADE, Recherches expérimentales sur l'absorption du Hg. dans les inject. hyp. de calomel. — *Union médicale,* 13 agosto e *Thèse de Bordeaux*, 1889.

FOURNIER A., Des inject. mercur. insolubles, etc. — *Revue gén. de clinique et thérapeutique.*

FEDOTOW, Behand. d. Syph. mit subcutanen Inject. des Calomels. — *St. Petersburger med. Woch.,* 1888. Ref. in *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1889, pag. 135.

HOFFMANN, Ueber Calomelinjectionen bei Syphilis. — *Verhandl. der Dermatologischen Vereinig.*, Berlin, 1888. Ref. in *Vierteljah. f. Derm.*, pag. 147.

HOULKY BEY, Syph. observée à Costantinople; effets des différentes prép. hydrarg., etc. — *Compt. rendus du Congrès intern. de dermatologie,* Paris, 1889.

KNOTT, Les inject. de préparations insolubles de mercure dans la syphilis. — *Thèse de Montpellier*, 1889.

KOTZYN, Cura della sifilide colle iniezioni di calomelano. — *Russk. Med.*, Pietroburgo, 1889.

JULLIEN L. De la dilatation de l'estomac dans ses rapports avec la syphilis et son traitement. — *Compt. rendus du Congrès intern. de dermat.*, Paris.

JUMONT, Sur le traitement actuel de la syphilis. — *La France médicale,* N. 62.

LASSAR OSCAR, Zum Stande der Syphilisbehand. — *Deutsch. med. Wochenschr.*, N. 6.

LELOIR et TAVERNIER, Du traitement de la syph. par les inject. de préparations hydrarg. — *Journal des mal. cutanées et syph.*, T. I, pag. 380.

LESSER, Ueber Nebenwirkungen bei Injectionen unlöslicher Quecksilberpräparate. — *Verhandlungen der Deutsch. Dermatol. Gesellschaft,* Praga. pag. 314.

NEISSER, EPSTEIN, ROSENTHAL, PETERSEN, DOUTRELEPONT. — Ibidem.

LÖWENTHAL, Ueber Einspritzungen von Calomelöl und Ol. cinereum. — *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1889, pag. 711.

LUKASJEWICZ, Intoxication durch subcutane Injection von Oleum cinereum. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, N. 29.

NEISSER, Ueber die verschiedenen mercuriellen Methoden der Syphilistherapie. — *Klinisches Jahrbuch*, I, 1889.

NICOLICH G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospitale Civico di Trieste. Resoconto 1889.

PALMA, Sifilides papulosa. Tratamento por el metodo de Scarenzio. — *Rev. Argent. de Cienc. Med.*

PAULY, Aus Professor Scarenzio's Klinik. *Monatsh. f. pr. Derm.*, pag. 434.

RIESCHETNIKOW, Kritische Bemerkungen über verschiedenen Behandlungsmethoden der Syphilis (Injectionstherapie). — *Wjestnik sudiebnoi mediciny i higieny*, I.

RUNEBERG, Quecksilberintoxication mit todtlichem Ausgang nach subc. Calomelinject. — *Deuts. Med. Wochensch.*, 1889, pag. 4.

SCARENZIO A., La iniezione di calomelano al recente Congresso di Dermo-Sifilografia in Parigi. — *Giorn. ital.*, ecc., 1889, p. 259.

SOUKOFF, Injectionen von rothem Hg sulphid bei Syphilis. — *Nouveaux remèdes*, 8 giugno 1889.

TACKE, Einige Worte über Beh. der Syphilis mit subcutaner Kalomelinjection. — *Deutsche med. Wochenschr.*, N. 41, pag. 875.

WATRASZEWSKI, Anwendung unlöslicher Merkurialpräparate bei der Beh. der Syphilis und über gewisse dabei vorkommende Komplikationen. — *Monatsh. f. pr. Derm.*, 1889, IX, pag. 384.

WINTERNITZ, Ueber die Ausscheidungsgrösse des Quecksilbers bei den verschiedenen Arten seiner Anwendung. — *Arch. f. Dermat.*, 1889.

ZEISING, Toxische Dosen verschiedener Quecksilberpräparate. — *Verh. d. deutsch. dermatol. Gesellschaft*, Praga, pag. 325.

NEISSER, HERSCHEIMER, EPSTEIN, ROSENTHAL, PETERSEN, DOUTRELEPONT, PICK, LESSER. — Ibidem.

1890.

BALZER et THIROLOIX, Traitement de la syphilis par les injectious mercurielles massives. — *Revue mens. de thérapeutique*, Paris, 1890.

CHIBRET, Trait. des affect. syph. par les inject. de calomel. — *Sémaine méd.*, N. 48.

COMTE, Calomel. — *Thèse de Bordeaux*, 1890.

MACLAUX, Id., id., 1890.

KLOTZ HERMANN, Clinical observations on intramuscular injections of insoluble mercurial salts in syph. — *Journ. of cut. and gen. urin. diseases*, febbraio, marzo, aprile 1890.

HUOT, Des inject. mercur. massives dans le traitement de la syph. — *Thèse de Montpellier*, 1890.

KRAMER, Ein Fall schwerer Dysenterie nach intramusc. Calomelinjectionen. — *Deutsch. med. Wochensch.*, N. 14, 1890.

LANG, Die speciellen Indicationen der verschiedenen Applicationsmethoden des Quecksilbers bei der Syphilisbehandlung. *Verhandlungen des X Internat. Medic. Congresses*, Berlin, agosto 1890.

LEVY C., Beitrag zur hypoderm. Anwendung unlösl. Quecksilberpräparate z. Beh. der Syph. — *Inaug. Dissert.*, Strassbourg, 1890.

LINDSTRÖM, La cura della sifilide colle iniezioni sottocutanee di olio grigio. — *Med. Rundschau*, 1890, Ref. in *Archiv f. Derm. und. Syph.*, pag. 735.

NICOLICH G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospedale Civico di Trieste. Resoconto 1890.

PELLEGRINI, Il primo triennio della sezione dermosifilopatica, Bergamo, 1890.

QUINCKE, Zur Kenntniss der Quecksilberwirkung. — *Berlin. Klin. Wochenschr.*, 1890, pag. 401.

Scarenzio A., Del mezzo di cura più sicuro della sifilide costituzionale, nonchè del valore del metodo così detto cronico intermittente del prof. Fournier. *Giorn. it. mal. ven.*, 1890, pag. 329.

Severini N., Contribuzione allo studio della cura della sifilide con le iniezioni di calomelano. — Roma, 1890.

Smirnoff, Kort framställning af syphilisterapin medelst injektion af olösliga kvicksilfverpreparat. — Helsingfors, 1890.

Taylor R. W., Some practical points in the treatment of syphilis. — *Medical News*, 7 Dic. 1889 e *Giorn. ital.*, 1890, p. 88.

Vogeler, Zur Behandlung. der Syphilis mit subcutanen Calomelinjectionen. — *Berliner Klin. Wochensch.*, 1890, pag. 940.

Watraszewski, Beiträge zur Wirkung der Injektionen unlöslicher Merkurialpräparate bei der Behandlung der Syphilis, ecc. — *Therap. Gazette*, 5, 1890.

Zelener. — *Giornale russo di medicina militare*, 1890.

1891.

De Michele P., Il mercurio nei tessuti. — In *Riforma Medica*, 1891, N. 170 e 171.

Fermini, Contributo alla diagnosi differenziale fra lupus eritematoso e sifiloderma. — *Bollett. della Poliambul. di Milano*, 1891.

Krasnoglazoff, Caso di ritenzione straordinariamente lunga di calomelano in seguito ad una iniezione profonda. — *Meditsina S. Petersb.*, 1891.

Jullien L., De la possibilité d'enrayer la syphilis après l'apparition du chancre induré. — *Bulletin médical*, 1891, N. 9.

Luetzen, Beitrag zur den lokalen Befunden nach Calomelinjectionen. — 8° Kiel, 1891.

Nicolich G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospitale Civico di Trieste. Riassunto 1891.

Pelizzari, Dell'azione del mercurio nella sifilide. — *Riforma medica*, ottobre 1891.

Poli C., Sifilide gommosa della laringe. — *Arch. ital. di laring.*, fasc. IV., 1891.

Scarenzio, Die Behandlung der Syphilis. — *Verhandlungen des X Intern. Med. Congresses*, Berlin, 1891.

Köbner, Idem, ivi, pag. 50 e 56.

Neumann, Idem, ivi, pag. 50.

Smirnoff, Ueber die vermeintliche Gefahr der subcutanen Calomelinjectionen. — *Archiv f. Dermat. u. Syphilis*, 1891, pag. 275.

1892.

Blaschko, Ueber Paraffinembolie der Lungen bei intramusculären Quecksilberinjectionen. — *Deutsch. med. Wochens.*, 1892, pag. 965.

Lewin. — Ibidem.

De Michele, Meccanismo di azione delle iniezioni di calomelano. — *Giorn. ital. mal. ven.*, pag. 5.

JULLIEN L., Du diagnostic rapide de la syphilis dans la détermination des indications opératoires. — *Bulletin Médical*, 1892, N. 50 e Congresso di Chirurgia, 1892.

KOTZIN, Cura della sifilide colle iniez. inframuscolari di calomelano. — *Russk. Meditsina*, 1892, pag. 247.

LELOIR et TAVERNIER, *Monatsh. f. prakt. Derm.*, XI, 5.

LINDEN, Untersuch. über die Resorption und Elimination des Quecksilbers. — *Archiv. f. Dermat.*, 1892, pag. 171.

MANGANOTTI O., Contributo alla cura della sifilide per mezzo delle iniezioni intramuscolari d'ossido idrato giallo di mercurio e di calomelano nell'olio di vaselina. — *Giornale ital. mal. ven.*, pag. 27.

MANQUAT, Trait. élémentaire de thérapeutique. — Paris, 1892.

MANTEGAZZA, Resoconto sommario dei casi occorsi nell'anno 1891 nella Clinica dermosif. di Pisa. — *Riforma medica*, N. 234 a 237, ottobre 1892.

NEISSER A, Ueber die verschiedenen merkuriellen Methoden der Syphilisbehandlung. — *Klin. Jahrbuch.*, I, pag. 244.

NICOLICH G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospitale Civico di Trieste Rendiconto 1892.

OEDMANSSON, Affezione polmonare in seguito ad iniezioni di preparati insolubili di mercurio nella sifilide. — *Nordiskt med. Arch.*, XXIII, 1892.

SCARENZIO, Dell'azione così detta specifica del mercurio contro la sifilide costituzionale. — Lugano, 1892.

ULLMAN, Zur klinischen Verwendung einiger schon in Gebrauche stehender Queck. Inject. Präparate. — *Wien. Klin. Wochensch.*, 1892, pag. 98, 128, 140, 172, 183, 201, 242, 254.

ZEISSL, (MAX von), The treatment of syphilis at the present time Woods med. and surg. — Monogr., N. York, pag. 257.

1893.

EUDLITZ, Traitement hypod. de la syph. par les sels mercuriels en général et par le sozojod. de mercure en particulier. — Paris, 1893.

FERMINI, Sessanta iniezioni di calomelano. — *Bollettino della Poliambulanza di Milano*, 1893, pag. 21.

FOURNIER, Traitement de la syphilis. — Paris 1893.

HOULKY-BEY, Valeur thérapeutique des injections sous-cutanées de mercure. — *Internationaler Dermatologischer Congress abgehalten in Wien im Jahre*, 1892. Wien, 1893, pag. 652.

JULLIEN L., Diagnostic et traitement de la syphilis pulmonaire. — *Union Médical*, N. 48, 1893.

JUST-NAVARRE, La méthode de Scarenzio-Smirnoff. — *Bull. méd. du dispensaire de Lyon*, 1893.

NICOLICH G. Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospedale civ. di Trieste. Resoconto 1893.

Scarenzio, Lo stato attuale della emoterapia, ecc. — Lugano, 1893.

White, The present position of the hypodermatic method in the treatment of syphilis. — *University Med. Magazine*, 1893.

1894.

Augagneur, Stokouwenkoff, Thibierge, Jullien, Balzer et Barthélemy. Sur les injections de préparations mercurielles dans le traitement de la syphilis. — *Annales de dermat. et de syphil.*, N. 8-9, 1894.

Bergonzoli G., Un'inchiesta americana sullo stato dell'uso ipodermico dei mercuriali nella cura della sifilide. — *Gazzetta medica lombarda*, 1894, pag. 253.

Blondel, Technique des inject. de calomel. — *Gaz. méd. de Strassbourg*, 1894.

Gyselnick, Note sur le traitement de la syph. par les injections intramusculaires de calomel. — *Archives de méd. belge*, Bruxelles, 1894.

Hartung, Zur Casuistik der Paraffinembolien, etc. — *Deutsch. med. Wochensch.*, 1894, pag. 600.

Jullien, Du traitement mercuriel intense et précoce au début de la syphilis. — Congresso di Roma 1894. Pubblicato poi sui giornali: *France médicale*, *Journal de médecine de Paris*, *Bulletin de Thérapeutique*: tradotto in italiano (con note) dal Dott. Soffiantini, in *Gazzetta med. lombarda*, 9 maggio 1894, ed in tedesco in *Monats. f. prak. Derm.*, aprile 1894 e in *Wien. med. Presse*, luglio 1894.

— Traitement de la syphilis. — *Soc. de thérap.*, Sed. 23 maggio 1894.

— Sur les injections mercurielles. — *Soc. de derm. et syph.*, luglio 1894.

Lesser, Zur Casuistik der Paraffinembolien bei intramusc. Hydrargiriuminject. — *Deutsche med. Wochensch.*, 1894, pag. 764.

Linden, Ueber die Behandlung der Syph. mit Injectionen von Calomel und Salicylsäurem Quecksilber. — *Arch. f. Dermat. und Syph.*, B. 27, 1894, pag. 191.

Mauriac, Sur le traitement de la syphilis par les injections mercurielles insolubles. — *Sem. méd.*, 21 luglio 1894.

Morel Lavallée, Des inject. mercurielles dans le trait. de la syphilis. — *Journal méd. de Paris*, 15 febbraio 1894.

Nicolich G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospedale Civ. di Trieste. Resoconto 1894.

Ravogli A., *Atti dell'XI Congresso Medico Internazionale di Roma.*, Vol. V, pag. 170.

Renault, Note pour servir à l'histoire du traitement de la syph. par les inject. de mercure insoluble. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 12 aprile 1894.

Jullien. — Ibidem.

Barthélemy. — Ibidem.

Scarenzio, Tre casi di glossite gommosa sifilitica guariti mediante le iniezioni intramuscolari di calomelano. — *Rendiconti R. Istituto Lombardo*, Seduta 22 novembre 1894.

Scarenzio, La sieroterapia contro la sifilide e la difterite. Prelezione al corso di Clinica Dermosifilopatica. — Pavia 1894.

Soffiantini G., Discussione alla sezione di Dermatologia e Sifilografia all'XI Congresso Medico Internaz. di Roma, marzo-aprile 1894. *Italia Termale di Milano*, 15 aprile 1894.

— Sifilide ulcerosa della regione nasale simulante il lupus ipertrofico ulceroso. Iniezione di calomelano. Guarigione. — *Gazzetta Medica Lombarda*, 1894 pag. 206.

Titomanlio A., Idrocefalo e sifilide ereditaria. — *Atti dell'XI Congresso Medico Intern. di Roma*, 1894, Vol. III, pag. 196.

Wolff, Status of the hypohermic use of mercurials in the treatment of syphilis. — *Società medica di Filadelfia*, Sed. 25 aprile :894.

1895.

Brugnatelli G., Sifilide terziaria della laringe curata colle iniezioni di calomelano (metodo Scarenzio-Smirnoff). — *Corriere Sanitario*, 20 ottobre 1895, N. 42.

Feulard, Pratique courante des inject. de calomel. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 14 novembre 1895.

Barthélemy, Fournier, Mauriac, Verchère, Thibierge, Jullien, Du Castel, Ibidem.

Fournier A., Hystérie syphilitique. — *Semaine médicale*, 1895, pag. 535.

Garzia, De l'importance de la syphilis dans certaines maladies de l'oreille. — *Revue Intern. de Rhinologie, Otologie et Laryngologie*, 25-XII-95, pag. 277.

Hirschberg, La cura della sifilide colle iniezioni di olio al calomelano. — *Americ. Méd. Bull.*, 15 maggio 1895.

Lewin, Ueber den relat. Werth meiner subc. Sublimatinject, ecc. — *Berl. Klin. Wochensch.*, 1895.

— Zwei weitere Fälle von Intoxication nach der Injection von unlöslichen Quecksilbersalzen. — *Charité Annal. und Arch. f. derm. u. syph.* 1895.

Mendel, Efficacité rapide de l'injection sous-cutanée de calomel dans la laryngite tertiaire. *Soc. franç. de derm. et syph.*, 13 giugno 1895.

Morel-Lavallée, Pratique courante des inject. de calomel. — *Revue de thérap.*, pag. 718.

Nicolich G., Settima divisione sifilitico-chirurgica dell'Ospitale civile di Trieste. Resoconto 1894 e 1895.

— La cura della sifilide col metodo del prof. A. Scarenzio. — Trieste, 1895.

Rochon, Chancre induré du lobule de l'oreille. — *Médic. moderne*, 21 luglio 1895.

Scarenzio A., Sulla cura della sifilide congenita. — *Clinica Moderna*, anno I, N. 9 e 10.

Soffiantini G., Il calomelano adoperato per iniezione intermuscolare. — *Gazzetta medica lombarda*, 2 giugno 1895, N. 21.

— Sifilide gommosa polmonare e periostea multipla curata e guarita, ecc. — *Gazzetta med. lomb.*, 1895, pag. 355.

SOFFIANTINI G., Sulla sempre più estesa applicazione delle iniezioni ipodermiche ed intramuscolari di calomelano. — *Riforma medica*, 1895, pag. 229, e *Gazzetta medica lombarda*, 1895, pag. 307.

— Le iniezioni intramuscolari di calomelano in oto-rino-laringologia. — *Bollettino delle mal. dell'orecchio, naso e gola*, ecc., Firenze, 1895, pag. 325.

VERCHÈRE et CHASTANET, Des injections de calomel. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 12 dicembre 1895.

WOLTERS, Ueber die locale Veränderungen nach intr. inject. unlöslicher Quecksilberpräparate. — *Archiv f. Dermat. und. Syph.*, B. XXXII, 1895.

1896.

ANGELONI, Sulle iniezioni intramuscolari di calomelano nella cura della sifilide. — *Annali di med. navale*, 1896, pag. 355.

ASSELBERGS, Des inject. de calomel dans la syphilis. — *Presse méd. belge*, 1896, pag. 361.

BALZER, BERTARELLI, JULLIEN L. e SOFFIANTINI G., Congresso di Londra, 1896.

BARREYRE, Des accidents consécutifs aux injections mercurielles dans le traitement de la syphilis. — *Thèse de Paris.*

BERTARELLI, Note sur le traitement du psoriasis par les injections de calomel. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 12 novembre 1896.

BRAULT, Traitement du psoriasis par les inject. mercurielles. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 9 luglio 1896.

BREDA (A), La cura ipodermica della sifilide col calomelano discussa dalla Società Francese di Dermatologia e Sifilografia. — *Rivista Veneta di Scienze mediche it.*, XIII, fasc. III, 31 agosto 1896.

COSMA, Câte va cuvinte despre injectüle ipodermice cu calomel in tratamentul sifilisului. — *Spitalul.*, 1896, 40.

DE-AMICIS T., Di una speciale forma d'infiltrazione gommosa nel volto in un caso di sifilide ignorata. — In: *Giornale ital.*, ecc., fasc. II, 1896, pag. 186.

EUDLITZ, Die subcutane Behandl. der Syph. — *Allgem. Wiener med. Zeilung.* 1896.

FELIX, Des injections de calomel dans le traitement de la syphilis. — *Thèse de Montpellier*, 1896.

FOURNIER, Pseudo-lupus syphilitique. Le calomel a-t-il action sur le lupus? — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 11 giugno 1896.

GRIMM, Die Behandlung der Syphilis, etc. — Berlin, 1896.

JULLIEN, Des injections de calomel dans le traitement de la syphilis. - *Société franç. de derm. et syph.*, Sed. 30 gennaio 1896, e *Archives générales de médecine*, maggio 1896.

— Traitement de la syphilis: indication des méthodes -- *Soc. de thérapeutique*, 23 dicembre 1896.

— Curabilité de la syphilide dépigmentaire — *Soc. franç. de derm. et syph.*

MAGNI. — *Tribuna medica*, 10 ottobre 1896 e 3 marzo 1897 e *Gazzetta med. lomb.*, 19 aprile 1897.

Malacrida, Manuale di materia medica. — Hoepli, Milano.
Mannino, La cura mercuriale intensa applicata contro la sifilide fin dall'inizio della sua seconda incubazione. — *Giorn. ital. mal. ven.*, 1896, pag. 50.
Mauriac C., Traitement de la syphilis. — Paris, 1896, pag. 155.
Mendel, Un cas de laryngite tertiaire grave traité par les inject. de calomel. — *Soc. franç. de dermat. et syph.*, Sed. 9 luglio 1896.
Missaglia F., Le iniezioni di calomelano nella cura del lupus. — *Corriere Sanitario*, Milano, 15 novembre 1896.
Möller, Ueber Lungenembolien bei Injection von unlöslichen Quecksilberpräparaten. — *Arch. f. Derm. und. Syph.*, 1896, B. 37, pag. 395.
Mosca, Sulla efficacia delle iniezioni di calomelano nella sifilide laringea. — *Archivi italiani di laringologia*, fasc. IV, ottobre 1896 e *Riforma medica*, ottobre 1896.
Omeltchenko, Eziologia dell'ascesso provocato dalle iniez. sottocut. di preparati mercuriali. — (In russo) *Med. Obozr.*, *XLIV*, pag. 22.
Portalier P., Contribution à l'étude du traitement de la syphilis par les injections de calomel. Exposé des resultats de 400 injections. — *Société franç. de dermatol. et de syphil.*, Sed. 27 febbraio 1896.
Scarenzio A., Un coup d'oeil rapide sur le traitement de la syphilis au moyen des injections de calomel. — Ivi.
Rey et L. Jullien (d'Alger), Traitement de la syphilis au Dispensaire municipal de la ville d'Alger pendant l'année 1895. — Ivi.
Barthélemy, Traitement de la syphilis par les injections de préparations mercurielles insolubles, et de préférence de calomel. — Ivi.
Hallopeau H., Sur la valeur des injections hypodermiques dans le traitement de la syphilis. — Ivi.
Galezowski, A propos de la discussion sur les injections hypodermiques mercurielles insolubles dans le traitement de la syphilis. Ivi.
Verchère et Chastanet, Gastou, Abadie, Balzer, Besnier, Feulard, Du Castel, Eudlitz, Fournier, Brocq, De Lavarenne. — Ivi.
Querenghi F., Della pronta efficacia delle iniezioni ipodermiche di calomelano praticate in località anche lontane dall'occhio nella cura di malattie oculari non sifilitiche. — *Tribuna Medica*, ottobre 1896.
Radaeli, Sul modo di comportarsi dei globuli bianchi nella sifilide. — *Policlinico* 1896.
Salterini G., La dilatazione gastrica nella sifilide. — *Gazzetta medica lombarda*, 2 gennaio 1896, pag. 1.
Soffiantini G., Due parole sulla amministrazione del calomelano per la via ipodermica ed intramuscolare. — *Gaz. med. lomb.*, N. 2, pag. 13, 1896.
Thibierge, Note sur les inject. de préparations mercurielles insolubles dans le traitement de la syphilis. Des indications comparées des inject. de calomel et des inject. d'huile grise, etc. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Seduta 30 gennaio 1896.
Gastou, Renault, Feulard, Abadie, Barthélemy, Fournier, Wickham. Ibidem.

WICKHAM, Le traitement de la syph. par les inject. de calomel.— *Presse méd.*, 23 gennaio 1896.
— Id. — *British Journal of Dermatology*, 1896, pag. 172.

1897.

ANTHONY, The treatment of syph. by hypod. inject. of insol. salts of mercury. — *Chicago med. Recorder.*, 1897, pag. 249.
ASSELBERGS, Action des injections de calomel sur le lupus. — *Soc. médico-chirurgicale de Brebant*, Sed. 29 giugno 1897, e *Presse Méd. Belge*, N. 29.
BARTHÉLEMY, Injections de calomel. — *Journal des Maladies Cutanées*, ecc., Paris, Aprile 1897, pag. 235.
CARTIER, Traitement de la syphilis. — *Archives de Médecine navale*, Octobre 1896 e *Journal d'Hygiène*, 17 Aprile 1897, N. 1082, pag. 284.
D'AULNAY et EUDLITZ, Tecnique des injections mercurielles. — *Revue de polytécnique méd.*, n. 5, 1897.
DENTI F., Rendiconto clinico-statistico del Comparto oftalmico nell'Ospedale Maggiore di Milano, biennio 1893-94. — *Gazzetta med. lombarda*, 22 marzo 1897, pag. 114 e seg.
DUBOIS-HAVENITH, Traitement du lupus par les inject. de calomel. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 8 dicembre 1897.
EPSTEIN, Ueber die Häufigkeit der Lungenembolien nach Inject. ungelös. Quecksilberpräparate. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, 1887, B. 40, pag. 262.
— Zur Frage der Behand. der Syph. mit Inject. ungelöster Quecksilberpräp. *Allg. med. central Zeitung*, 1897, pag. 615 e 627.
FOURNIER A., Tuberculose verruqueuse ancienne des mains et des bras guérie par les injections de calomel. — *Semaine médicale*, 26 maggio 1897, pag. 201.
— Du choix du traitement mercuriel. — *Semaine méd.*, pag. 245.
GASTOU et DOMINICI, Ulceration phagedenique avec éléphantiasis du pied chez une tuberculeuse. Amélioration rapide par le calomel en inject. intramusc. fessière. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 8 luglio 1897.
GAUSSEL, Valeur comparée des injections de calomel et d'huile grise dans le trait. de la syph. — *Nouv. Montpellier méd.*, 1897, pag. 50 e 71.
GAYON, Nota acerca del tratamento de la sifilis por las injecciones de calomel. — *Gaceta Medica*, Mexico 1897, pag. 105.
HARTTUNG, Zur Technik der Lungenembolien bei Hydrargirumparaffininjectionen. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, 1897, B. 40, pag. 91.
HERMET, Syphilides et epithelioma. — *Journal des Maladies cutanées*, ecc., Aprile 1897, pag. 235.
JULLIEN, Quelques mots sur les injections mercurielles. — Congresso di Mosca 1897, e *Revue intern. de thérap. et de pharmacologie*, 16 ottobre 1897.
— Quand doit on commencer le trait. de la syph. par le mercure. — Congresso di Mosca 1897.
BARTHÉLEMY, Ibidem.

Lemoine, Emiplegia sifilitica. — V. *Gazz. medica lombarda*, luglio 1897.
Lesser, Sifilide terziaria della lingua. — *Berl. derm. Vereinig.*, Sed. 2 febb. e 2 marzo.
Liagre, Étude sur le trait. de la syph. par les inject. intramusc. de sels insolubles de mercure, et en particulier de calomel. — *Thèse de Montpellier*, 1897.
Lucien Arnaud, Les injections hypodermiques de mercure dans la syphilis. — *Journal des Maladies cutanées, etc.*, Paris, N. 6, giugno 1897, pag. 353.
Massazza e Truffi, Epidemia di sifilide nel comune di Casatisma. — *Giorn. it. mal. ven. e della pelle*, fasc. III, 1897.
Möller, Zur Frage von der Injectionstechnik bei der Behandlung von Syphilis. — *Arch. f. Derm. und. Syph.*, B. 39, pag. 410.
Nicolich, Resoconto della settima divisione sifilitico-chirurgica. — Trieste.
Pavie, De l'action curative des inject. intramusculaires profondes de calomel dans la tuberculose cutanée. — *Thèse de Paris*, 1897.
Piccardi, Ueber die Resorption der Calomelinjectionen. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, 1897. B. 40, pag. 177, e *Policlinico*, 1898.
Rey et Jullien (d'Algeri), Injection accidentelle de calomel dans un vaisseau. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 26 aprile 1897.
Reynès, Trait. de la syph. par les inject. de calomel. — *Revue intern. de méd. et de chirurgie.*, 1897, pag. 59.
Scarenzio, Sui più recenti metodi di cura della sifilide. Prelezione al corso di clinica dermosifilopatica. — *Giorn. it. di mal. ven.*, 1897, pag. 691.
Schulze, Lungenembolie bei Injection von Hydrargirum salicylicum. — *Archiv f. Derm. und. Syph.*, B. 39, pag. 209.
Smirnoff, Cura razionale della sifilide, — *Medicin. Obosr.* N. 6, 1897.
Soffiantini, Die Behandlung d. Syph. mit Einspritzungen lösl. und unlösl. Quecksilberpräparate. — *Monats. f. prak. Derm.*, 1897, pag. 487.
— Cura della sifilide colle iniezioni mercuriali. — Congresso di Mosca.
Barthélemy, Gaucher, Jullien. — Ibidem.
Tarnowsky e Jakowlev, Cura della sifilide col siero di sangue di animali mercurializzati. — Ibidem.
Sprecher F., Cura antisifilitica intensa d'iniezioni di calomelano. — *Gazz. medica di Torino*, luglio 1897.
Truffi M., La cura del lupus colle iniezioni di calomelano. — *Gazz. Med. Lomb.*, 19 aprile 1897, pag. 151.
Wolters, Ueber locale Veränderungen nach intramusculärer Inject. von Hg. salicylicum. — *Arch. f. Derm. und Syph.*, B. 39, pag. 163.

1898.

Asselbergs, De l'action des injections de calomel dans le lupus et les affections non syphilitiques. — *Annales de derm. et syph.*, 1898, pag. 10.
Brault, Lèpre tuberculeuse traitée par les injections de calomel. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 18 aprile 1898.

Couillaud, Xeroderma pigmentosum de Kaposi. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 12 maggio 1898.

Du Castel, Lupus tuberculeux traités par les injections de calomel. — *Société franç. de derm. et syph.*, Sed. 7 luglio 1898.

Brocq, Fournier A., Gastou, Barthélemy. — Ibidem.

Epstein, Ueber Orthoform bezw. Orthoformneu als Zusatz zu Quecksilberparaffinemulsionen — *Dermat. Centralblatt*, 1898, pag. 130.

Franceschini, Cura precoce della sifilide. Iniezione di preparati solubili od insolubili? — *Corriere Sanitario*, 1898.

Glawtsche, L'iniezione di calomelano nel lupus. — *Soc. di venereologia e di dermatologia di Mosca*, Sed. 20 febbraio 1898.

Nikouline. — Ibidem.

Gorski, Ueber das Auftreten von Lungenembolien nach Inject. unlöslicher Quecksilberpräparate. — *Inaug. Dissert.*, Würzburg, 1898.

Keller v., Contribucion al estudio de las invecciones de calomel. — *Tésis Inaugural*, Buenos Aires, 1898.

Klotz, Unangenehme Nebenwirkungen bei der Quecksilberbehandlung der Syphilis: Lungenembolien, etc., *Archiv f. Derm. und Syph.* 1898, pag. 407.

Loeb, Orthoform als Anaestheticum bei intramusculären Injectionen. — *Monats. f. prakt. Derm.*, B. 27, N. 1.

Michel et Roche, Les inject. intramusc. de calomel dans le trait. de la syph. — *Presse méd.*, 1898, pag. 313.

Morel-Lavallée, Les inject. de calomel représentent-elles d'une façon constante et invariable l'effort thérapeutique maximum du traitement spécifique contre la syphilis? — *Revue gén. de clin. et de thérap.*, 1898, pag. 641.

Scarenzio, Il valore diagnostico delle iniezioni intramuscolari di calomelano. — *Giorn. ital. mal. ven.*, 1898, pag. 53.

Segrè, Una parola sul così detto metodo rapido di cura della sifilide con poche iniezioni di calomelano. — *Boll. della Poliambulanza di Milano*, 1898.

Valude, Atrophie papillaire double ayant résisté au traitement par les frictions mercurielles et très amélioré par les inject. de calomel. — *La France médicale*, 1898, pag. 76.

Welander, Einige Worte über die Form der Anwendung des Quecksilbers. — *Arch. f. derm. und syph.*, 1898, B. 46, pag. 39 e 249.

1899.

Cabrol, Contribution à l'étude du trait. du lupus par les préparations mercurielles, et en particulier par les injections de calomel. — *Thèse de Montpellier*, 1899.

Cattaneo, Il metodo del prof. Scarenzio nella cura della sifilide, e come viene assorbito il calomelano. — *Giorn. ital. mal. veneree e della pelle*, 1899, pag. 553.

Danlos, Orthoforme et calomel en inject. dans un cas de glossite tertiaire. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 12 gennaio 1899.

Du Castel, Lupus tuberculeux amélioré par les injections de calomel. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 8 giugno 1899.

Fournier A., Lupus traité par injections de calomel. Guérison étonnament rapide de l'élément ulcereux de ce lupus etc. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 13 luglio 1899.

Franceschini, Contributo alla cura della sifilide. — *Gazz. degli Ospedali*, 1899, 8 ottobre.

— Di alcune applicazioni diagnostiche e proprietà terapeutiche del metodo Scarenzio. — *Corriere Sanitario*, 9 aprile 1899.

Gaucher, Intoxication mercurielle mortelle consécutive à des injections de calomel. — *Soc. médicale des Hôpitaux*, 17 novembre 1899.

Gentil, Traitement de la syphilis par les injections intramusc. de calomel au point de vue de leur action sur le leucocytes. — *Thèse de Lyon*, 1899.

Gilles de la Tourette, Formes cliniques et traitement des myelites syphilitiques. — Paris, 1899.

Jullien, Traitement de la syphilis (Leçons faites à S. Lazare) — *Revue intern. de thér. et de pharm.*, 17 ottobre 1899.

Mibelli, Del metodo ipodermico nella cura della sifilide. — *La Terapia Clinica*, 1899.

Pospelow, Contributo alla patogenesi ed alla cura dell'elefantiasi. — *Medic. Obozrenije*, N. 1, 1899.

Renault, Embolies capillaires à la suite d'une injection de calomel. — *Presse méd.*, 1899, pag. 361.

Sangregorio, Di due forme emiplegiche in soggetti giovani guarite mediante le iniezioni di calomelano. — *Gazz. med. lombarda*, 1899.

Scarenzio, L'assorbimento del calomelano nelle iniezioni intramuscolari, e di alcune peculiari loro indicazioni. — *Clinica moderna*, N. 2, 1899.

— Appunti sulla profilassi della sifilide. — Ibidem, N. 49.

Sprecher, L'ortoformio: suo valore come analgesico nelle iniezioni di calomelano. — *Giorn. ital. mal. veneree*, 1899, pag. 544.

Truffi, Un caso di paralisi spinale di Brown Séquard di origine sifilitica. — *Gazz. degli Ospedali*, N. 10, 1899.

Verrotti, Valore che deve accordarsi alle iniezioni di calomelano nel lupus. — *Atti della Società ital. di derm. e sifil.*, Roma 1899, e *Giorn. intern. scienze mediche* 1900.

1900.

Allgeyer, Delle alterazioni prodotte nel muscolo umano da iniezioni di calomelano. — *Giorn. it. mal. veneree*, pag. 683.

Bertarelli, L'injection de calomel est elle vraiment efficace contre le lupus? *Congrès Internat. de dermat. et de syphil.*, Paris 1900, Comptes Rendus, pag. 178.

Danlos, Amaurose syph. Impuissance des inject. de bijodure. Guerison par quatre inject. de calomel. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Seduta 11 gennaio 1900.

De Gorsse, Les injections de calomel dans le traitement des arthrites croniques non syphilitiques. — *Thèse de Paris*, 1900.

Dieupart, Étude clinique sur le traitement des accidents de la syph. par les inject. mercurielles, en particulier calomel, etc. — *Thèse de Paris*, 1900.

Fournier, Du traitement de la syph. par les inject. de calomel. — *Revue de thèrap. méd. chirurg.*, 1900, pag. 721-732.

Petrini de Galatz, Le traitement de la syphilis par les injections hydrargiriques, spécialement par le sérum de mouton bichloruré et le calomel en suspension dans l'eau distillée. — *Comp. rendu du Congrès de Paris*, 1900, pag. 567.

Scarenzio, Nota ad una lezione di Fournier sulla cura della sifilide colle iniezioni di calomelano. — *Giorn it. mal. ven.*, 1900, pag. 772.

Stark, Idiosynkrasie gegen Inject. von Hg salicyl., nebst einem Beitrage zur sog. Paraffinembolie der Lungen. — *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1900, T. XXX, pag. 201.

Tschlenoff, Contribution à l'étude du trait. du lupus vulgaire par les inject. de calomel. — *Festschr. gewid. Moriz Kaposi*, 1900, pag. 423.

Verrotti, Ematologia della sifilide con speciale riguardo alla diagnostica delle lesioni chirurgiche di dubbia natura. — *Giornale intern. delle scienze mediche*, fasc. 9-10, Napoli e *Giorn. it. mal. ven. e della pelle*, fasc. III, 1900.

1901.

Allgeyer, Ueber Veränderungen im menschlichen Muskel nach Calomelinjectionen. — *Archiv f. Derm. und Syph.* 1901, B. 55, pag. 3.

— Esantema roseoliforme da iniezioni di salicilato e protocloruro di mercurio. — *Riforma medica*, 1901, pag. 231.

Arnozan, Les injections hyp. de médicaments insolubles et le rôle des leucocytes dans l'absorption. — *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1901, 6.

Audry, Histologie d'une induration consécutive à des inject. de calomel, pratiquées trois ans auparavant. — *Journ. des maladies cut. et syph.*, 1901, pag. 373.

Bozzi, Guida teorico-pratica alla cura della sifilide secondo le più recenti modificazioni del metodo Scarenzio. — Verona, 1901.

Chotzen, Gewebsveränd. nach Inject. unlösl. Hg-Verbindungen. — *73 Versammlung deut. Naturfor. und. Aerzte.*, settembre 1901.

Emery, Traitement de la syphilis. — Paris, 1901.

— Les inject. mercur. dans le trait. de la syph. — *Méd. moderne*, 1901, pag. 153.

Lang, Lupus e calomelano. — *Wien. derm. Gesellsch.*, Sed. 9 gennaio 1901.

Kaposi. — Ibidem.

Möller, Fortgesetze Beobachtungen über Lungenembolie bei Inject. von unlösl. Quecksilberpräparaten. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, 1891, B. 55, pag. 173.

Scarenzio, La cura precoce della sifilide. — *Clinica moderna*, 1901, N. 1.

1902.

BARDON, Des composés mercuriels employés en inject. hyp. Étude critique et comparative. — *Thèse de Paris*, 1902.

BENNATI, Vecchia sifilide ignorata e disconosciuta. — *Accademia di scienze mediche e naturali di Ferrara*, 11 aprile 1902.

BERDAL, Traité pratique de la syphilis. — Paris, 1902.

BURET, Traitement des maladies contagieuses de l'appareil générateur. — Paris 1902.

DANLOS, Les inject. mercurielles. — *Bull. gén. de thérapeutique*, 1902.

DESESQUELLE, À propos d'une incompatibilité du calomel. — *Bull. méd.*, 1902, N. 54.

DOPTER et TANTON, Deux cas de néurite sciatique causée par des injections mercurielles pratiquées dans les muscles de la fesse. — *Revue de méd.*, 1902.

DUHOT, Abcès chimiques consecutifs à l'emploi simultané de préparations hydrarg. et iodées. — *Annales de la polyclin. centr. de Bruxelles*, aprile 1902.

FOURNIER, Injections de calomel. — *Revue de thérap. méd. chir.*, 1902 N. 8 e 9.

— Traitement de la syphilis. — Parigi, 1902.

FRANCESCHINI, Resoconto del Dispensario Celtico di Vicenza. — *Corriere Sanitario*, 1902.

JULLIEN, Considérations sur la parasyphilis et sur le traitement du tabes et de la paralysie générale. — *Soc. de médicine de Paris*, 24 maggio 1902 e *Progrès médicale*, pag. 363.

— À propos des injections mercurielles. — *Soc. de thérapeutique*, 25 giugno 1902.

LEREDDE, La question des inject. mercurielles dans le trait. de la syph. *Revue prat. des mal. cutanées syph. et vénériennes*, 1902, N. 1, 2, 3.

— Guérison d'un cas de tabes par les injections de calomel. — *Annales de derm. et syph.*, 1902, pag. 238.

— Progrès à réaliser dans le traitement mercuriel des accidents graves de la syphilis. — *Semaine médicale*, 1902, N. 17.

— La question des inject. mercurielles. — *Bull. gén. de thérap.*, 12 e 23 febbr. 1902.

LESSER F., Experimentelle Untersuchungen über die gleichzeit. Darreichung von Quecksilber und Iodpräparaten. — *Arch. f. Derm. und. Syph.*, B. 60°, pag. 91.

LESSER, Eine schwere Quecksilbervergiftung. — *Berl. derm. Gesellsch.*, Seduta 4 marzo 1902.

JAPHA, Ibidem.

NEUBECK, Quecksilbervergiftung mit töd. Ausgang nach Einspritzung von Hg salicylicum. — *Dermat. Zeitschr.* B. IX, H. 4.

SCARENZIO, La dosimetria del calomelano nelle iniezioni intramuscolari contro la sifilide. Prelezione al corso di clinica dermosifilopatica. — *Gazzetta med. italiana*, N. 9, 1902.

1903.

Barthélemy, Calomel en suspension dans l'eau distillée pour injections. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Seduta 5 novembre 1903.

Levy-Bing, Ibidem.

Devay, Tabes traité par le calomel. — *Soc. de sciences médicales de Lyon.*

Levy Bing, Les injections mercurielles intramusculaires dans la syphilis, Paris, 1903.

Leredde, Le traitement mercuriel intensif etc. — *Soc. franç. de derm. et syph.*, Sed. 8 gennaio 1903.

— La question de la para-syphilis. La curabilité du tabes et de la paralysie générale. — *Revue prat. des mal. cut. syph. et ven.*, N. 1, 2, 3, 1903.

Leredde et Pautrier, Cas de syphilis à manifestations osteo-articulaires et cutanées confondu pendant six ans avec une tuberculose. Diagnostic par le traitement d'épreuve. — *Revue pratique des maladies cut. syph. et vénériennes*, dicembre 1903.

Lesser, Die Behandlung der Syphilis mit Calomelinjectionen. — *Therapie der Gegenwart*, gennaio 1903.

Meshcherski, Il calomelano nella cura dell'ulcus cruris. — *Giornale russo di mal. cutanee e veneree,* maggio 1903, pag 678. Ref. in *Brit. Journal of Dermatology*, 1903, pag. 387.

Scarenzio, Un caso di fibro-lipoma nel quale le iniezioni intramuscolari di calomelano servirono come mezzo diagnostico e curativo. — *Gazz. med. ital.*, 1903, N. 14.

1904.

Petrini di Galatz, Le calomel en suspension dans l'eau distillée. — *Société franç. de dermat. et syph.*, Sed. 7 gennaio 1904.

Pollacci, Diffusion de l'acide sulfocyanique dans le deux règnes organiques. — Son action sur le calomel. Turin, Bocca, 1904.

Scarenzio, La giusta portata delle obbiezioni avanzate contro le iniezioni intramuscolari di calomelano nella cura della sifilide. Prelezione al corso di clinica dermosifilopatica. — *Gazz. intern. di medicina*, gennaio 1904, N. 3.

— La cura precoce della sifilide nei dispensari celtici. — Ivi, N. 6.

Le memorie seguenti furono disposte nell'ordine col quale sono pervenute al Comitato.

CURA ABORTIVA DELLA SIFILIDE

Appunti del **Prof. TOMMASOLI** (Palermo).

Mentre i cultori della Scienza Sifilografica si danno da ogni parte del mondo la mano per tributare omaggio solenne di gratitudine, di ammirazione, di gloria, al Maestro illustre di Pavia che nella lotta secolare contro la sifilide con le *iniezioni di calomelano* segnò un così grande progresso, la scienza — pur memore e grata a chi mette sul cammino di lei le pietre miliari di cui l'Umanità si compiace — non solo non s'arresta, ma non s'indugia nemmeno: e, fisso lo sguardo al sentiero interminabile, su' cui orizzonti sempre nuovi sempre nuove mete l'aspettano, invita e stimola, instancabile, Glorificati e glorificatori a sempre nuovi progressi.

***

Qual è il cammino della scienza? — Quello che il suo destino superbo le segna.... « *Mentre fai tesoro del bene, insegui il meglio nella aspettazione, nella lusinga, nel bisogno dell'ottimo!* » E la scienza segue, con affanno inesauribile, il suo cammino fatale, dal facile o dal più facile, al sempre più difficile.

Ma dov'è il *bene*, dov'è il *meglio*, dov'è l'*ottimo* nella lotta che la scienza sifilografica combatte contro la Sifilide?

Il *bene* è nell'attaccare la malattia già sviluppata e nel debellarla. Il *meglio* è nello strozzarla in sul nascere e nel vietarle di svilupparsi. L'*ottimo* è nell'impedirle che nasca, nell'evitare che sia.

***

Al *bene* possiamo dire oramai che quasi arrivammo già. E la scienza, tesoreggiando le conquiste già compiute e dando l'ultima mano a renderle complete, consacra trofei a Lewin, a Scarenzio, a Baccelli, che a tali conquiste dettero le armi migliori.

All'*ottimo* s'aguzza ancora da lontano lo sguardo della scienza, e un segreto pungolo incoercibile spinge di tanto in tanto i più operosi, i più impazienti, i più arditi dei seguaci di Lei a tentare anche per la sifilide le meraviglie della immunizzazione.

Al *meglio* sono oggi rivolti i più intensi pensieri e le più accese speranze, e da ogni parte del mondo medico che studia, arrivano notizie di ricerche e di esperienze di cui, non soltanto le promesse, ma benanco i risultati si presentano ogni giorno migliori.

*
* *

Non discutiamo i resultati recentissimi del dott. Holländer (*Berlin. Klin. Woch.*, N. 46, 1093), come non discutiamo quelli pur recenti del dott. Levi (Comunic. à la Confer. internat., etc., a Bruxelles, 1899), come non discutiamo quelli di quanti altri tentarono di far abortire la Sifilide mercè *provvedimenti locali e circoscritti*, applicati sulle lesioni *primarie* dell'infezione.

Il dott. Holländer, ultimo venuto in sostegno della *cura abortiva locale*, ha causticato i sifilomi con una cauterizzazione a temperatura elevatissima tenuta a distanza, e vanta essere il suo metodo — fra tutti quelli di terapia abortiva locale fin qui sperimentati — il più comodo, il più applicabile e il più efficace.

Ora noi non dubitiamo di ciò; noi ammettiamo anzi, senza riserve di sorta, che questi buoni resultati ottenuti dal dott. Holländer sieno inattaccabili e che saranno ognora più confermati da esperienze ripetute largamente. Ma forse che per questo il metodo del dott. Holländer diventa il miglior metodo per strozzare la Sifilide in sul nascere? Ma forse che per questo, nessun altro *meglio* è sperabile?

Il dott. Holländer dice che il suo metodo è applicabile ad ogni caso anche di sifilomi extragenitali. Ma se il sifiloma fosse mai del cavo orale — per dare un esempio solo — come potremo mettere in opera *in ogni caso*, e sia pura *a distanza*, la corrente incandescente ad altissima temperatura? E quanti malati su cento, la consentiranno? E quanti medici, su cento, potranno sempre disporre del necessario? E quanti risultati positivi, *completamente positivi*, si potranno, sempre su cento, assicurare *a priori*,

sempre che la percentuale si abbia da dedurre, *come buona scienza vuole*, non da un numero limitato di casi, ma da molte e molte diecine, o, meglio ancora, *da vere centinaia?*

*
* *

Non discutiamo dunque i resultati del dott. Holländer e di tutti gli altri: anzi facciamone tesoro, e per ogni buon caso in cui l'applicazione del nuovissimo metodo della *cauterizzazione profonda a distanza* ci sia facile e consentita, non dimentichiamo di applicarlo. Possiamo applicarlo solo: forse potremmo anche applicarlo contemporaneamente ad un qualsiasi metodo di *cura abortiva generale*, a meno che non si scopra che gli effetti dei due metodi, anzichè aiutarsi sommandosi, si combattono l'un l'altro e si elidono.

Ma non dimentichiamo però nemmeno che l'esperienza già fatta — esperienza non meno vasta e non meno degna di fede di quella del dott. Holländer — ci ha ammaestrato che anche *per la via generale* si può arrivare a far abortire una sifilide appena nata. E siccome qualsiasi metodo di *cura abortiva generale della sifilide* ha indiscutibili vantaggi di superiorità anche sul più perfezionato e più comodo metodo di *cura abortiva locale:*

1° perchè qualunque siasi il metodo generale, qui solo, veramente, si può dire che non c'è caso di sifilide primaria in cui il metodo non possa essere tentato;

2° perchè qui solo il metodo, qualunque sia, non domanda apparecchi costosi, ma domanda solo una buona siringa di Pravaz e una non meno buona soluzione di mercurio, e nessun medico può, quindi, dirsi sprovvisto del necessario a praticarlo;

3° perchè qui solo il metodo, qualunque sia, non impone mai a nessuno il gravoso problema *pregiudiziale* se la sifilide, durante il periodo iniziale, resta davvero circoscritta nelle lesioni primarie e fino a quale profondità circoscritta;

perciò non trascuriamo ancora di confrontare e di vedere, e di *intensamente vedere!*

*
* *

Ma quale metodo è il migliore fra quelli che si prefiggono l'aborto della sifilide attaccandola dalla via generale o sanguigna?

Non possiamo far parola del *metodo sieroterapico*, perchè contro la sifilide, per ora, ogni forma più o meno elaborata di sieroterapia o è del tutto fallita o quasi, nè appare ancora troppo vicino il giorno in cui sia lecito di ritentare con onore le prove. I maiali bianchi di Adrian e di Hügel e Holzhauser, e le scimmie antropoidi di Metchnikoff e di Lassar, ci hanno fatto, è vero, riaprire recentemente i cuori alla speranza. Ma delle due scimmie, una — quella di Metchnikoff — è morta senza aver risolto, in maniera assoluta, alcun problema. E ai maiali di Adrian e di Hügel e Holzhauser si sono subito contrapposti quelli di Goliochowsky e di Neisser che, seppure non dicono recisamente « lasciate ogni speranza », dicono però apertamente « dubitate! » Epperò di sieroterapia abortiva non possiamo ancora far parola.

Non possiamo far parola nemmeno di qualsiasi altro metodo nuovo che si diversifichi sostanzialmente da quelli usati abitualmente per combattere in maniera metodica la sifilide già sviluppata, perchè di tali metodi *nuovi*, seriamente meritevoli di una qualche attenzione, noi, per ora, non ne conosciamo.

E non ci resta, quindi, che far parola di quei metodi che per la cura generale abortiva si giovano degli stessi metodi della cura generale metodica, ma se ne giovano ingegnandosi, con ogni possibile accorgimento, di elevarne più che si può la potenza.

*
* *

Le armi più perfezionate e più potenti della cura metodica sono, come già dicemmo, il metodo di Lewin, il metodo di Scarenzio e il metodo di Baccelli.

Il metodo di Lewin fu trasportato a servire per la cura abortiva dal prof. Neumann, il quale tentò di esaltarne al massimo la potenza spingendo le iniezioni intramuscolari di sublimato da un centigrammo per volta fino a cinque centigrammi. Però i re-

sultati decisivi che dal tentativo si attendevano, quasi mancarono completamente.

Il metodo di Scarenzio fu tentato a scopo abortivo dal professor Jullien e dette risultati così lusinghieri da far entrare nel linguaggio abituale dei medici del grande Sifilicomio di S. Lazzaro di Parigi la frase onorifica di « *calomel abortif* ». Però, se l'attenuazione della infezione sifilitica con tal metodo è resultato quasi immancabile, lo strangolamento, l'*aborto* dell'infezione, non lo si è ottenuto con una frequenza tale da soddisfare.

Sovrasta quindi a tutti, per ora, in maniera indiscutibile il metodo di Baccelli delle iniezioni endovenose di sublimato; metodo che, tentato da me fin dal 1894 in ogni individuo in cui mi era lecito verificare queste due condizioni indispensabili: 1° diagnosi di sifiloma iniziale relativamente superiore ad ogni dubbio: 2° certezza che il periodo primario dell'infezione non era ancora esaurito; e che, sperimentato da me oramai in più che una cinquantina di casi, mi ha consentito di poter vantare l'aborto assoluto circa nell'80 °/₀ dei casi attentamente e lungamente osservati.

*
* *

Come agisce questo metodo delle iniezioni endovenose di sublimato messe in opera più presto che si può all'inizio della sifilide?

Al mercurio, fin qui, noi abbiamo quasi ciecamente attribuito due virtù pressochè *eroiche:* una virtù, specifica, antiparassitaria o *battericida,* e una virtù, quasi banale, displastica, o *risolutiva.* In questi ultimi tempi però, man mano che l'osservazione clinica, sorretta dalle scoperte di laboratorio, si è fatta più minuziosa, più precisa, più penetrante, si è cominciato ad ammettere come ineluttabile che il mercurio, comunque somministrato, debba possedere anche una virtù *antitossica.* E al momento in cui scrivo, l'opinione che si fa innanzi più lusinghiera, più persuasiva, più plausibile di tutte, si è quella secondo cui il mercurio possederebbe, sovratutto, una virtù *antitossica indiretta*; una virtù, cioè, capace di provocare nell'organismo un profondo lavoro reattivo, donde la produzione più o meno grande di sostanze

di difesa *(alessine)* e la consecutiva attenuazione od estinzione della malattia.

A quale di queste virtù dobbiamo noi dare la nostra fede?

Noi siamo troppo attaccati, naturalmente, alle vecchie teorie per negare oggi, di punto in bianco, le virtù *eroiche* cui per tanti anni credemmo. E d'altronde, esse ebbero, così dal laboratorio, come dalla clinica, conforto di prove e di analogie che non hanno ancora perduto il loro valore. Ma certo l'opinione più moderna che al mercurio, di fronte alla sifilide, assegna, sovratutto, la funzione di stimolatore, di eccitatore, di corroboratore specifico dell'organismo infetto, dal quale l'organismo stesso trarrebbe aiuto e rinforzo a elaborare e a mettere in azione tutti i suoi mezzi di difesa, quest'opinione più moderna spiega meglio di ogni altra tutto il fatto terapeutico in sè, — fatto complesso e misterioso quant'altri mai —, e, forse sola fra tutte, ci dà ragione sufficiente del perchè dei mezzi successi, e degli insuccessi.

* * *

Come quantità di prim'ordine, secondo questa novissima opinione del mercurio provocatore di alessine, noi dobbiamo contare non la qualità o la quantità del preparato mercuriale somministrato, ma l'organismo. E la lotta contro l'infezione riescirà più o meno felice, non tanto a seconda dell'entità della cura praticata, quanto a seconda della capacità dell'organismo a trar vantaggio dagli stimoli, dalle eccitazioni e dai conforti che dalla cura gli derivano.

Certi organismi, anche se sottoposti ripetutamente a cure molto energiche, non arrivano mai a guarire, mentre altri organismi, anche per una miseria di cura, si liberano visibilmente e definitivamente d'ogni traccia di sifilide.

Certi individui, in una data epoca della loro vita, sottoponendosi ad una data forma e quantità di cura, arrivano a veder scomparire completamente una data lesione di sifilide, mentre la stessa forma e quantità di cura nello stesso individuo non basta più al medesimo scopo, anche contro manifestazioni o lesioni di minore entità, ma verificatesi in un'altra epoca della vita.

La cura abortiva da me praticata — come ho avuto occasione di verificare più volte nelle esperienze che già resi di pubblica ragione — guarisce la sifilide radicalmente, se intrapresa quando l'infezione è ancora recentissima, mentre non la guarisce e non impedisce alle manifestazioni secondarie di ripresentarsi — come anche altri, dopo di me, ha potuto vedere — se intrapresa quando l'infezione non è più troppo recente.

Ora come potrebbero essere fatti tali, che apparentemente potrebbero dirsi paradossali, se non ci si facesse entrare, come quantità di prim'ordine, l'organismo?

È, dunque, più che probabile che l'opinione più moderna, a proposito dell'azione del mercurio, sia quella che meglio colpisce nel segno. Ma come e perchè il mercurio ecciti e rinforzi questi poteri difensivi dell'organismo, noi non lo sappiamo. Noi non sappiamo se l'azione del mercurio, — che tutti gli elementi sanguigni, appena lo trovano nel circolo, si caricano addosso, ciascuno secondo la propria capacità, per trasportarlo fulmineamente a tutti i punti in cui arriva l'albero circolatorio — si riduca a questa soltanto ultima intraveduta, o se non sia invece molteplice, e quindi anche possibilmente battericida. E così alla domanda: « *come agisce questo metodo?* » noi non siamo ancora in grado di rispondere.

***

Ma il fatto, se non ha la sua spiegazione, perde forse la sua attendibilità? Cessa forse di essere?

Lo hanno già detto or ora gli scienzati a proposito del *Radium*. Certi fatti quando si scoprono hanno già il loro corredo di teorie. Certi altri non l'hanno e, mentre il fatto resta, le teorie possono anche farsi aspettare.

Non disprezziamo dunque il metodo della cura abortiva generale mercè le iniezioni endovenose, perchè non sappiamo come queste iniezioni agiscono: e, senza perder tempo ad aspettare le teorie, moltiplichiamo ed assodiamo il fatto.

*
* *

E in che consiste questo mio metodo? Io ho già pubblicato due volte il necessario per far conoscere ed apprezzare il mio metodo, sia negli *Annales de Dermatologie et Syphiligraphie,* décembre 1902, sia nel mio *Trattato delle malattie veneree, — Trattato di Patologia, ecc., del prof. De Giovanni.* — Ma per tutti coloro che vorranno controllarne e assodarne gli effetti, per tutti coloro che vorranno moltiplicare i fatti, credo mio dovere di ripetermi ancora.

Appena la diagnosi di sifiloma iniziale *è sicura* io comincio tosto delle iniezioni endovenose giornaliere di sublimato, salendo rapidamente dalla dose minima di sei, fino alla dose di 16, 18, 20 milligrammi, e cercando ogni miglior via perchè nessun giorno vada perduto per la cura.

Il numero delle iniezioni e la quantità del rimedio io faccio di tutto perchè arrivino ad essere quanto più grandi è possibile, e, contemporaneamente, mi dò ogni cura, con provvedimenti accessorii, per prevenire tutti i possibili inconvenienti immaginabili — salivazione, stomatiti od altri fatti buccali, disturbi gastro-enterici, debolezza generale, cefalee, vertigini, febbre, ecc. — che dal metodo possono derivare, o per ridurli quanto più piccoli è possibile.

Questi inconvenienti sono molto rari e quasi sempre affatto trascurabili. Basta un poco d'attenzione per evitarli o per eliminarli. E quindi io, quasi in ogni caso, non mi lascio mai impressionare da loro, e non m'arresto nel seguito delle iniezioni, se non quando non mi è possibile di trovar più vene disponibili.

Quando il numero di queste vene disponibili è esaurito, io non mi dichiaro soddisfatto per ciò, e séguito la lotta a corpo a corpo, prescrivendo immediatamente una cura mista di ordinarie iniezioni intramuscolari di sublimato con ioduro di potassio somministrato internamente, a dosi piuttosto elevate, entro ad acqua alcalina. Prescriverei le iniezioni di calomelano se, con queste, l'uso piuttosto forte dell'ioduro fosse egualmente consentito.

In seguito, a seconda degli effetti ottenuti sulle manifestazioni primarie, a seconda delle condizioni generali del soggetto e a seconda del modo con cui si presenta il suo sistema venoso

periferico, io, o riprendo qualche altra piccola serie di iniezioni endovenose, o faccio seguitare, con brevi soste od intervalli, la cura mista ordinaria a dosi piuttosto intensificate. E così continuo per un numero non ancora determinato di mesi — circa sei — regolandomi innanzi tutto con l' apparente bisogno, eppoi con la volontà e con le possibilità del paziente.

*
* *

Gli inconvenienti di questo metodo sono — come ora accennai — veramente disprezzabili.

Basta essere un poco scrupoloso della tecnica, non introducendo il liquido mercuriale se non quando dall' ago si vede retrofluire in buona copia il sangue, il che vuol dire che l' ago è indubbiamente con l' altro estremo dentro al lume della vena. Basta aver molto riguardo alla perfetta preparazione ed alla limpida purezza della soluzione. Basta non creare nella mente del malato, per via di discorsi o di domande che diventano altrettante suggestioni nella testa. dei timidi e dei nevropatici, paure inopportune di intolleranza. E tutti potranno, come a me è accaduto, ripetere centinaia e centinaia d'iniezioni endovenose, ricavandone risultati meravigliosi senza un sol fatto di qualche importanza da deplorare.

*
* *

Questo è il mio metodo.

Ho tardato molti anni prima di pubblicarne i risultati, perchè mi piaceva di moltiplicare le prove, e delle prove fatte mi piaceva studiare a lungo il modo di comportarsi e gli esiti. Ora mentre i casi vecchi restano, per quanto mi è possibile, sempre in osservazione — molti dei miei giovani malati li incontro, si può dire, ogni mese — altri casi nuovi si aggiungono, di tanto in tanto, ad aumentare il mio materiale di studio.

Provino altri ancora: molti altri! La conquista — se i tanti casi miei non cospirarono tutti a trarmi in inganno — non è certo di poco momento.

Val dunque la pena di provare!

DELLA SUPERIORITÀ DEI VEICOLI ACQUOSI

SULL'OLIO DI VASELINA

PER PRATICARE LE INIEZIONI SOTTOCUTANEE DI CALOMELANO

Nota del **Prof. V. MIBELLI.**

La questione della scelta del liquido da preferirsi come veicolo dei preparati mercuriali insolubili in acqua, da somministrarsi per inezioni sottocutanee nella cura della sifilide, è stata più volte toccata da medici italiani e stranieri, attraverso le vicende, non sempre egualmente fortunate, che il metodo Scarenziano ha incontrato in 40 anni di pratica applicazione.

È però anche vero che, per quanto almeno si riferisce al preparato più largamente usato, e generalmente preferito, che è il protocloruro di mercurio, la stessa questione della scelta del liquido nel quale tenerlo in sospensione per potere più convenientemente iniettarlo, è stata considerata e trattata molto meno di quello che merita, in quanto interessa strettamente la buona riuscita del metodo; e si può anzi dire con grande presunzione di verosimiglianza, che da quando il Balzer nel 1887 annunziò di avere adottato come veicolo del calomelano l'olio di vaselina, e tanto più dopo che tale innovazione ebbe il suggello dell'approvazione incondizionata dello stesso prof. Scarenzio, vi è stato un consenso pressochè unanime di favore e di preferenza assoluta per questo liquido su tutti gli altri prima usati, e le discussioni in proposito sono state ben poche, o sono passate inosservate.

Onde io credevo di essere, per dir così, un solitario con la mia insistenza nel preferire invece la vecchia mucillaggine di gomma arabica, che in più di 11 anni di pratica come Direttore della Clinica di Parma, non ho mai sostituito con altro liquido, e intorno alla quale avevo dichiarato la mia preferenza già fino

dal 1899 in una rassegna storico-critica che pubblicai (1) sul metodo ipodermico nella cura della sifilide. Io non potevo persuadermi del perchè si fosse voluto mettere da parte questo ottimo veicolo, del quale già lo Scarenzio stesso fin dai primi tempi aveva dovuto riconoscere la superiorità, per sostituirlo con l'olio di vaselina, cioè con un corpo, che, a parte i pericoli maggiori che presenta, per le sue proprietà fisiche (viscosità e basso peso specifico), di dar luogo a embolie venose, è poi, per la sua costituzione chimica, affatto estraneo e inassimilabile ai tessuti e ai liquidi organici.

Fu perciò particolarmente interessante per me la comunicazione del prof. Petrini de Galatz all'ultimo Congresso internazionale dermatologico, con la quale venivo a conoscere nel collega di Bukarest un buon alleato nel difendere i vantaggi dei veicoli acquosi sull'olio di vaselina per le iniezioni sottocutanee, e apprendevo un'altra ragione d'inferiorità dell'olio stesso, alla quale non si era mai fin qui pensato, e cioè che il calomelano tenutovi in sospensione vi sta diviso in masse più grosse che non sospeso nell'acqua.

Questa comunicazione, che il Petrini faceva a Parigi nel 1900 (2), restò tuttavia senza eco nella stampa medica, e quando l'A. stesso, per rompere il silenzio, ha creduto di ritornare sullo stesso tema, inviando, a tre anni di distanza, una comunicazione in proposito alla Società Francese di Dermatologia e Sifilografia (5 novembre 1903) (3), il Barthélemy ne ha fatto la lettura pura e semplice senza ombra di apprezzamenti, e l'unico che ha preso la parola, il Lévy-Bing, lo ha fatto soltanto per esprimere un giudizio apertamente sfavorevole a quella che oggi è apparsa come una innovazione del sifilografo di Bukarest.

Ora a me pare che non sia il caso di sorvolare così leggermente sopra una questione come questa, che è tanto importante per rendere sempre più accessibile alla pratica ordinaria quello

---

(1) *La Terapia clinica*, N. 5 e 6, anno VIII, Palermo, 1899.

(2) IV^e Congrès international de dermatologie et de Syphiligraphie. Comptes rendus publiés par G. Thibierge, pag. 589, Paris, 1901.

(3) *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, N. 8, pag. 310, Paris, 1903, e *Annales de Dermat.*, N. 11, pag. 840, 1903.

che è universalmente apprezzato come il metodo più pronto e più efficace per guarire la Sifilide. Intanto vale la pena di ricordare che il Petrini non è stato il primo a usare l'acqua come veicolo del calomelano. Già fino dal 1871 il Soresina (1) dichiarava che, dopo molte prove fatte con diversi altri liquidi, era ricorso all'acqua distillata, alla quale in seguito fu trovato conveniente aggiungere « una piccola, quasi impercettibile, quantità di cloruro di sodio, » e che in tal modo l'ascesso consecutivo all'iniezione divenne quasi eccezionale.

Ma anche in seguito, e quando il metodo Scarenzio aveva già incominciato a farsi strada all'Estero, il Neisser riferiva al Congresso di Strasburgo, del 1885 (2), che nella sua Clinica praticava le iniezioni di calomelano sospese in acqua salata, anche senza aggiunta di mucillaggine di gomma arabica; e nella memoria in extenso pubblicata l'anno successivo dai suoi allievi Kopp e Chotzen, questi riferivano che, dopo molte prove, si era abbandonata del tutto la mucillaggine di gomma arabica, per adottare come veicolo di preferenza l'acqua salata.

Che con la sola acqua, pura o leggermente salata, sia difficile ottenere una sospensione abbastanza durevole del calomelano, è cosa ovvia a verificarsi; già lo ammetteva il Neisser al Congresso di Strasburgo, e più esplicitamente lo riconoscevano i suoi allievi, quando dicevano del calomelano, che, sospeso in acqua, ancorchè si sbatta molto accuratamente e si sia solleciti e pronti nel riempire la siringa, se ne perde da $^1/_5$ fino a $^1/_4$ nell'atto stesso di fare la iniezione (3).

Io stesso non ho avuto da lodarmene, nei pochi casi, nei quali ho voluto ricorrervi più che altro per istituire dei confronti, e a giudicarne della mia limitata esperienza, non posso dar torto

(1) MORA e SORESINA, Contribuzioni cliniche relative al metodo del professor Scarenzio. — *Giornale Ital. delle Malat. Veneree e della Pelle*, anno VI, Vol. I, pag. 262, Milano, 1871.

(2) Bericht aus den Sitzungen der Section für Dermatologie und Syphilis der 58. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. — *Archiv f. Dermat. u. Syph.*, 1885, pag. 678.

(3) KOPP und CHOTZEN, Ueber die subcutane Anwendung des Calomel bei der Syphilisbehandlung. — Loc. cit., 1886, pag. 747.

al Lévy-Bing quando sconsiglia l'uso del calomelano a veicolo puramente acquoso, dicendo che « per quanto si agiti a lungo, esso cade immediatamente al fondo del recipiente.... un gran numero di particelle del calomelano restano aderenti alle pareti della siringa, al pistone e alla tubulatura dell'ago, che spesso ostruiscono ». Ma è anche vero, d'altra parte, che per rendere la sospensione molto più facile e sufficiente allo scopo, basta soltanto aggiungere all'acqua una quantità, anche minima, di gomma arabica. Ciò aveva ammesso senza difficoltà lo stesso Neisser, il quale da ultimo pensò di fare a meno anche della gomma, perchè credette — a torto secondo la mia esperienza — che fosse proprio essa la cagione principale del dolore consecutivo all'iniezione per qualche impurità che facilmente contiene.

Del resto la superiorità del veicolo gommoso per le iniezioni di calomelano fu proclamata già dallo Scarenzio, subito dopo le primissime prove fatte con la glicerina. Dopo lo Scarenzio varii fra i primi medici che adottarono il suo metodo fra il 1866 e il 1873, come Carlo Ambrosoli, Ragazzoni e Appiani, Quaglino, ecc., si servivano, ora della glicerina, ora dell'acqua gommosa, indifferentemente; mentre altri vantarono la superiorità assoluta della seconda, come Fiorani e Maffioretti, Stefanini, Bonadei, Pirocchi e Porlezza, ecc. Più tardi Th. Kölliker [1877 (1)] e Smirnoff [1883 (2)] fecero le iniezioni di calomelano sospendendolo nella glicerina; ma il Watraszewski, che si occupò maggiormente dell'importanza del veicolo in queste iniezioni, non solo adottò la mucillaggine di gomma arabica nelle sue prime esperienze del 1886 (3), ma successivamente ne difese la superiorità anche di fronte all'olio di vaselina, quando questo era già entrato nella pratica e accettato dallo stesso Scarenzio (4).

Ho già detto che, da quando dirigo la Clinica di Parma,

---

(1) *Archiv f. Dermat. u. Syphil*, 1886. Lav. sup. cit., pag. 752.

(2) KÖLLIKER TH., Ueber die Behandlung der Syphilis mit subcutanen Calomelinjectionen. — *Centralbl. f. Chirurgie*, N. 7, 1877. *Vierteljahresschr. f. D. u. S.*, 1877, pag. 427.

(3) SMIRNOFF, Idem, ibidem, 1883, pag. 413.

(4) Congrès international de dermatologie et de syphiligraphie tenu à Paris en 1899. Comptes rendus, pag. 500, Paris, 1890.

cioè ormai da più di 11 anni, ho sempre praticato le iniezioni di calomelano con veicolo acquoso, costituito da una tenuissima mucillaggine di gomma, nelle proporzioni del 2, o più spesso, dell'1 per 100. Aggiungo ora che, adottando questa miscela, ho avuto inconvenienti molto minori che negli anni precedenti, quando mi servivo dell'olio di vaselina nella Clinica di Cagliari, e prima ancora in quella di Siena. E le ragioni per le quali mi parve da abbandonarsi l'olio di vaselina furono principalmente due: la prima che esso, qualunque ne sia la composizione chimica, è sempre una sostanza non miscibile nei liquidi acquosi, nè altrimenti assimilabile, e perciò destinato a restare come un corpo estraneo in mezzo ai tessuti; la seconda, che per la sua forte viscosità e per la stessa non miscibilità nei liquidi acquosi, mi parve dovesse esporre più facilmente al pericolo di embolie venose, o rendere più gravi gli effetti di questa eventualità sempre temibile.

Oggi poi, per merito del prof. Petrini, sono venuto a conoscere una terza ragione d'inferiorità dell'olio di vaselina, di fronte ai veicoli acquosi, ed è che effettivamente, come anch'io ho potuto verificare, non solo in confronto con l'acqua distillata ma anche con la soluzione di gomma al 2, o all'1 per 100, il calomelano vi resta meno sottilmente diviso e meno lungamente mantenuto in sospensione.

È noto che il calomelano a vapore si presenta al microscopio sotto la forma di minutissimi globuli, in mezzo ai quali si trovano sparse delle masse molto più grosse e irregolari. Ora, fra lo stesso calomelano sospeso in acqua (mucillaggine) e quello sospeso in vaselina liquida, corre questa differenza, che nel secondo prevalgono di gran lunga le grosse masse amorfe sulle particelle globulari, mentre in quello sospeso in acqua (e lo stesso accade se nell'acqua sia sciolta un po' di gomma) si osserva la proporzione inversa, cioè numerosissimi globuletti e scarse masse grosse irregolari. Se poi le due miscele di calomelano a veicolo diverso si agitano contemporaneamente nelle proporzioni volute, come si fa al momento di praticare una iniezione, si vede che nella miscela a veicolo acquoso il calomelano si sospende uniformemente molto più presto che nella miscela con l'olio di vase-

lina, e lasciando poi in riposo le due masse, si trova che molto più sollecitamente si deposita al fondo del vaso quello che era stato meno sollecito a mescolarsi. È dunque evidente, che, a parte gl'inconvenienti già ricordati, l'olio di vaselina non è da preferirsi neppure dal lato della praticità nell'atto stesso del preparare ed eseguire la iniezione, inquantochè, o sia per la sua viscosità, o sia per il suo leggero peso specifico, o sia per la poca adesione che ha col calomelano, vi si mescola con difficoltà e imperfettamente.

Mi sembra pertanto che la superiorità del veicolo gommoso non sia più ormai da discutersi di fronte all'olio di vaselina, dal momento che sappiamo che: — 1° offre minor pericolo di embolie, 2° è un liquido che a contatto coi tessuti e i liquidi organici viene assorbito e assimilato, 3° porta sospeso il calomelano a uno stato di divisione assai più minuta, e quindi più adatto per essere assorbito, e, 4°, lo mantiene in sospensione per un tempo assai più lungo che non l'olio di vaselina; con che è diminuita la perdita del medicamento, perchè ne resta depositato in minor quantità, sia nel fondo del vaso che lo contiene, sia nella siringa con la quale s'inietta.

D'altra parte non mi risulta che vi sia alcun inconveniente riferibile al veicolo gommoso, che si possa con ragione contrapporre ai segnalati vantaggi. Una lunga esperienza e prove di confronto fatte con veicolo puramente acquoso, mi hanno dimostrato che il dolore, non costante ma frequente e inevitabile, che dànno le iniezioni di calomelano, non dipende certamente dalla presenza di una tenue quantità di gomma arabica (un centigr. o al più due per iniezione). Soltanto può dirsi che l'unico effetto non desiderato dell'aggiunta della gomma si è la parziale riduzione del calomelano che essa determina, sicchè la miscela si presenta lievissimamente tinta di un grigio cinereo, probabilmente dovuto alla separazione di mercurio metallico. Questo fatto, che talora si verifica anche a freddo, ma che per lo più si accenna soltanto con la sterilizzazione della miscela all'autoclave, non è però da tenersi in conto di un inconveniente pregiudicevole, dacchè è certo che anche il mercurio estremamente diviso ha la stessa azione curativa del calomelano, come già ne dette la prova per

il primo il dott. Ambrosoli di Milano nel 1866, con le iniezioni che fece di mercurio solubile di Hahnemann.

Del resto, per ridurre al minimo questa parziale riduzione, basta servirsi di gomma in lagrime di ottima scelta e di acqua chimicamente pura; a queste condizioni si può tenere la miscela nell'autoclave per 20 minuti e portare la temperatura a 120° senza più alterarla.

Io soglio prescrivere:

P. Gomma arabica . . . . . Gr. 0,2 a 0,4
Acqua distillata . . . . . » 20,0
Sc. e aggiungi
Calomelano a vapore . . . » 2,0
Ms.; d. s. per iniezioni ipodermiche

Preso un vaso di vetro, a duplice chiusura a smeriglio, della capacità di 30 cmc., vi si versa, dopo averlo sterilizzato, la soluzione di gomma sterilizzata a parte, e successivamente il calomelano; chiuso quindi il recipiente, si porta nell'autoclave.

La quantità di medicamento così prescritto (giacchè una buona parte ne va sempre perduta ad ogni iniezione), serve bene di solito per 4 o 5 iniezioni di un centimetro cubo ciascuna, che si abbia occasione di fare nello stesso giorno, ben inteso in ammalati diversi; può servire però anche per iniezioni da farsi in giorni successivi, purchè si abbia cura di sterilizzarla ogni volta, specialmente se le iniezioni si succedono a lungo intervallo.

Parma, gennaio 1904.

NEVRITE OPTIQUE, CÉCITÉ IMMINENTE

GUERISON PAR LES INJECTIONS DE CALOMEL

par le **Docteur JULLIEN.**

Choisir parmi nombre de faits le plus démonstratif, pour célébrer une pratique qui depuis tant d'années et dans tant de pays a fait ses preuves, n'était pas chose facile, tout a été dit sur les injections de calomel.

Si je me suis déterminé pour le cas suivant, c'est que, outre le côté scientifique, il présente un caractère quasi dramatique, il nous montre un homme frappé d'un très grand malheur, menaçé d'un plus terrible encore. Et cet homme est un médecin ; il est au centre de toutes les lumières, il fait appel à toutes les ressources, il lutte en désespéré, et cependant il s'avance fatalement vers l'inéluctable cécité.

C'est dans cette détresse que la méthode de Scarenzio lui est apparue et l'a sauvé.

Je ne sais si la science enregistrera ce fait, mais je suis bien sûr qu'il ira droit au coeur du maitre, bon entre tous, et pour une fois peut-être fera violence à sa modestie.

En mai 1901, le hasard d'un examen ophthalmoscopique fait découvrir chez le Dr. H. un décollement de la rétine gauche, que l'on suppose produit par un sarcôme. Le malade est présenté au *Congrès Ophthalmologique* qui siège à Paris, et le diagnostic est accepté par la grande majorité des assistants. Un seul avait pensé à un cysticerque, quelques autres à un exsudat spécifique, et de Weker avait insisté pour qu'on administrât l'iodure de potassium à la dose de 12 grammes par jour. En effet le malade déclarait avoir eu en 1891 un chancre du gland considéré comme syphilitique, et avoir suivi un traitement mercuriel pendant plusieurs années, avoir reçu notamment des injections d'huile biiodurée, et

de peptone ammonique. Néanmoins l'opinion de la grande majorité des médecins réunis au congrès fut qu'il fallait procéder sans retard à l'énucléation.

Frappé de ce fait qu'il n'existe pas de douleur, pas d'hypertension, et que l'acuité visuelle est égale à 1, le malheureux confrère résiste, et entreprend courageusement la lutte en se soumettant à des injections quotidiennes de biiodure en solution huileuse, et de cyanure à $^1/_2$, 1, puis 2 centigr. pour 100.

Entre temps, il consulte un ophthalmologiste, qui fort indécis, le conduit chez un collègue le quel se montre rebelle a l'idée du sarcôme et s'accuse d'avoir énuclée a une femme présentant les mêmes symptômes un œil sur lequel l'examen histologique n'avait fait reconnaître qu'une infiltration d'origine spécifique. On fait 2 ponctions avec le couteau de Græfe, sans aucun succès.

En octobre 1901, la diplopie étant venue, la diminution du champ visuel s'accentuant de jour en jour, l'œil ne percevant plus la lumière, on fait 2 injections de calomel à 5 centigr., et l'on déclare qu'il n'y a pas lieu de continuer, aucune amélioration ne s'étant produite.

En avril 1902, on perd tout espoir, et l'énucléation est pratiquée. L'examen histologique devait démontrer qu'il n'existait pas de sarcôme.

En octobre, l'œil droit devenait malade à son tour: troubles dans la vision des couleurs, scotomes; en vain accuse-t-on d'abord l'hypermétropie avec astygmatisme, puis l'état nerveux, l'autosuggestion du malade épouvanté, en vain a-t-on recours à l'électricité statique, bientôt le D.r H. ne peut plus lire, la maladie marche à pas de géant, maintenant il ne peut plus distinguer les personne à un mètre.

Au début de février 1903, l'acuité est tombée à $^2/_3$, les objets sont vus déformés, les lignes horizontales paraissent brisées, les verticales courbes avec concavité externe.

Le 16 février, vision constante de brouillard bordant le point de fixation au côté externe V = $^1/_2$.

Le 25 février V = $^1/_3$.

Le malade est maintenant entre les mains du très distingué médecin des Quinze-vingt le doct. Kalt, qui a recoonu un foyer

de choroïdite disséminée et la teinte grisâtre de la macula. Notre ami a l'espoir que le mal est d'origine syphilitique et guérissable, et met tout en œuvre pour sauver notre pauvre confrère.

Pendant 6 semaines, on tient le patient dans l'obscurité, en même temps qu'on fait des injections de cyanure, puis de biiodure de mercure.

L'acuité visuelle ne se relève pas; en avril elle est tombée à $^1/_8$, la teinte grise maculaire persiste.

Des injections intra-orbitaires de cyanure de mercure à $^1/_{3000}$ restent sans aucun résultat.

C'est dans ces conditions, en mai 1903, que mon ami Kalt m'adressa ce jeune homme dans une lettre touchante commençant par ces mots : « Je vous recommande un homme bien sympathique et bien malheureux. » Puis l'éminent praticien, malgré l'échec des mercuriaux employés jusqu'alors, affirmant quand même sa foi dans la nature spécifique des lésions, terminait ainsi « je suis convaincu que contre la syphilis oculaire, la médication intensive peut seule donner des résultats; ici nous avons affaire à une néoplasie de marche et de forme exceptionnelles ».

Je commençai le traitement par les injections de calomel à 0,05 le 12 mai 1903, et je les fis d'abord tous les 5-6 jours, décidé à les espacer davantage dans la suite. En moins de 2 mois une réelle amélioration s'était dessinée. Le 25 janvier 1904 je fis la dernière, la 29ᵉ, ce qui donne un intervalle moyen de 8 jours. Notre confrère était absolument guéri, et la vision revenue égale à 1. A peine restait-il un peu de syschromatopsie centrale (vert et jaune). Il n'y avait plus rien d'appréciable dans la région de la macula.

Conclusion. — Ce malade était atteint d'une *névrite-optique*, portant plus particulièrement sur le faisceau maculaire, ce qui lui donnait un caractère un peu insolite. Il avait été soumis depuis de longs mois à diverses injections solubles réputées efficaces, et même aux injections insolubles de salicylate d'hydrargyre. Et cependant la situation ne faisait que s'aggraver! Il a suffi de 1 gramme 45 de calomel, bien peu de chose en vérité, pour l'arracher à la cécité, et lui permettre de rependre l'exercice de sa profession, qui lui restait à jamais interdite sans l'admirable découverte de Scarenzio.

DIE VERWENDUNG DER SCARENZIO'SCHEN CALOMEL-INJEKTIONEN IN DER BRESLAUER KLINIK

von **Professor ALBERT NEISSER.**

Als *Scarenzio* vor 40 Jahren als neue Methode der Quecksilber-Behandlung *Calomel-Injektionen* empfahl, hatte die Entdeckung eigentlich nur den Wert einer neuen Methode, dem Syphiliskranken Menschen Quecksilber zuzuführen. Auch damals musste aber schon als grosser Vorzug derselben anerkannt werden:

1. die Möglichkeit einer viel genaueren Dosierung gegenüber der Einreibungskur und der internen Behandlungsweise;
2. die absolute Sicherheit für den Arzt, dass die Kur wirklich in dem Umfange, wie sie geplant war, zur Durchführung gelangte und zwar in einer sowohl von allen äusseren Umständen, wie vom Verhalten des Patienten unabhängigen Weise.

Seitdem aber Viele — und ich mit ihnen — in dem Quecksilber nicht nur ein Medicament erblicken, um momentan vorhandene Syphilissymptome schneller als dies spontan geschehen kann, zu beseitigen, sondern ein *direktes Gegengift gegen das Syphilisvirus*, ein Gegengift, welches *nicht nur* die Symptome, sondern das Gift selbst zu beseitigen und zu vernichten und damit den Verlauf und den Charakter der Krankheit zu modificiren in der Lage ist, seitdem hat die Calomel-Injektions-Methode eine ganz andere, *unendlich viel grössere Bedeutung* für uns gewonnen.

Beide Gruppen von Syphilis-Therapeuten sind darin einig, dass die *erste* in den Anfangszeiten der Krankheit gemachte Kur von ganz besonderer Bedeutung, ja vielleicht für den ganzen weiteren Verlauf der Krankheit ausschlaggebend sei: alle Therapeuten betonen die Notwendigkeit, die erste Kur zu einer ganz besonders energischen zu gestalten. Dass nach dieser Richtung eine gut durchgeführte *Calomel-Injektionskur* allen Anforderungen ge-

nügt, ist über jeden Zweifel erhaben. Scheint doch die Wirksamkeit einer Quecksilberkur nicht nur von der absoluten Menge des im ganzen einverleibten Quecksilbers abzuhängen, sondern auch von der *Schnelligkeit* und *Acuität*, mit der das zugeführte Quecksilber in Aktion tritt. Zehn grosse Einzeldosen von verhältnismässig schnell resorbierbarem Quecksilber scheinen besser und intensiver zu wirken, als zwanzig auf einen längeren Zeitraum verteilte kleinere Dosen.

Besonders aber sind wir Anhänger der *chronisch-intermittierenden Behandlung* dankbar für die Calomel-Injektionen. Sie gewähren uns in allen Fällen, in denen nicht eine mit besonderer Sorgfalt, dann aber auch mit grossen Störungen des täglichen Lebens verbundene Inunctionskur durchgeführt werden kann, die Möglichkeit, die alle Jahre einmal notwendigen energischen Kuren mit Leichtigkeit und Sicherheit durchzuführen. Ich wenigstens verwende, so oft es mir darauf ankommt, eine energische kräftige Quecksilberwirkung zu erzielen, stets entweder unter besonderen Cautelen womöglich in einer Klinik durchgeführte Inunctionskuren oder *Calomelinjektionen*, wobei letztere in allen Fällen, wo die Behandlung ambulant durchgeführt werden muss, die bekannten Vorzüge vor den Inunctionskuren gewähren, dass der Patient in seiner Lebensweise vollständig unbeschränkt bleiben kann, dass alle die Quecksilberbehandlung unterstützenden Massnahmen: Bäder, Schwitzprozeduren ohne Störungen für die Hg-Resorption durchgeführt werden können.

Als ich im Jahre **1886** zum ersten Male auf der Strassburger Naturforscherversammlung über Calomelinjektionen berichtete — die **Breslauer Klinik war bekanntlich diejenige, welche als erste nach Smirnoff und Köllicker in umfangreicher Weise Calomel-Injektionen anwendete, und von welcher aus auch Harttung die Verwendung öliger Suspensionen empfahl** — lagen andere Methoden, unlösliche Salze zu injizieren, noch nicht vor. Sehr bald folgten damals, auch von der **Breslauer Klinik** aus, die Empfehlungen des Salicyl- und Thymol-Quecksilbers. Beide Salze haben sich seitdem fest eingebürgert und werden überall reichlichst verwendet. Auch wir verwenden nach wie vor diese beiden Injektionsmethoden in den meisten in ambulante Behandlung tretenden Fällen; aber darüber besteht

für mich kein Zweifel: *an Energie und Kräftigkeit der Wirkung stehen Salicyl-und Thymol-Quecksilber dem Calomel nach.* Namentlich das Salicylquecksilber halte ich zwar für ein vorzüglich brauchbares, aber für energische Kuren nicht immer ausreichendes Mittel: die geringere Energie erklärt sich ja schon aus dem verschiedenen Quecksilbergehalt der verschiedenen Salze. Es enthält:

Calomel	84,96 °/₀	Hydrargyrum
Hydrargyrum salicylatum	59,00 °/₀	»
Thymol-Quecksilber . .	56,90 °/₀	»

Daraus ergiebt sich selbstverständlich eine Differenz zu Ungunsten der beiden letztgenannten Präparate. Aber auch, was die Schnelligkeit der Resorption und des Zutagetretens des Effektes betrifft, ist das Calomel überlegen.

Daher sind gerade die schwersten Fälle von Syphilis (Gehirn, Rückenmark, Eingeweide, Sinnesorgane) in erster Reihe mit Calomel-Injektionen zu behandeln. Kranken mit « maligner Lues » mache ich erst dann Calomel-Injektionen, wenn vorher festgestellt ist, dass sie Hg gut vertragen. Ist das der Fall, dann ist der Erfolg auch ein ganz vorzüglicher.

Allerdings sind im grossen Ganzen auch die *unerwünschten Nebenwirkungen*, wie schmerzhaft örtliche Infiltrationen und schnelleres Auftreten von Stomatitis mehr den Calomelinjektionen anhaftend, wie den beiden anderen Präparaten.

Auch ist die Verabreichung *sehr* grosser Dosen von Jodalkalien bei Calomelinjektionen mit örtlichen, wenn auch nicht geradezu eine Contraindikation bildenden Störungen verknüpft, welche bei Salicyl und Thymol-Quecksilber-Injektionen ausbleiben.

Im grossen Ganzen aber habe ich gefunden, dass die nach Injektionen auftretende Schmerzhaftigkeit weniger auf Rechnung des gerade gewählten unlöslichen Präparates kommt, als auf individuelle Verschiedenheiten des gerade behandelten Menschen zu beziehen ist. *Gewisse Menschen vertragen Injektionen überhaupt nicht* oder sehr schlecht und andere Menschen alle Injektionen, welcher Art sie auch seien, sehr gut. Es hat sich daraus bei uns folgende Methodik herausgebildet: die in Behandlung tretenden Patienten

erhalten zuerst eine Salicylquecksilber-Injektion als die mildeste und örtlich wenigst reizende. Wird diese Injektion gut vertragen — das heisst ohne auffallend starke Schmerzhaftigkeit oder gar Infiltratbildung (sogenannte « Abscesse » kommen bei einigermassen geübten Aerzten überhaupt nicht vor) — so kommt als zweite Injektion: Thymol-Quecksilber. Verläuft auch diese ohne besondere Störung, so folgen nun Calomelinjektionen. Je nach dem Zwecke der einzelnen Kur und je nach dem Gesamtbefinden des Patienten werden auf diese Weise im Ganzen 10 bis 12 Einspritzungen gemacht.

Die bei den Injektionen mit unlöslichen Salzen bestehende Gefahr, durch Einstechen der Nadel in eine Vene *intravenöse Injektionen* und damit *Lungen-Embolien* zu machen, ist bei Calomel-Injektionen natürlich nicht grösser als bei anderen unlöslichen Salzen. Auch der örtliche in den Lungen entstehende Entzündungsprozess verläuft nach keiner Richtung hin unangenehmer oder bösartiger, als wenn irgend ein anderes Quecksilbersalz Embolien in den Lungengefässen macht.

Im Uebrigen aber lassen sich diese kleinen Störungen vermeiden, wenn man dem Rate *E. Lesser's* folgend, nach dem Einstechen der Nadel die Spritze abnimmt und abwartet, ob Blut aus der Nadel kommt. *Noch sicherer ist das Verfahren von Schäffer*, welcher eine 2 ccm-Spritze, welche nur halb gefüllt ist, benützt. Nach dem Einstechen der auf der Spritze sitzenden Nadel, versucht er den Stempel der Spritze zurückzuziehen. Dadurch wird, falls die Nadel in einer Vene sich befindet, Blut aspirirt. Durch dieses Verfahren wird natürlich eine grössere Garantie geschaffen, als beim *Lesser*'schen Verfahren, bei welchem es wohl möglich wäre, dass die Nadel sich zwar in einer offenen Vene befände, das Blut jedoch durch die enge mit Paraffin gefüllte Kanüle doch nicht nach aussen heraustreten könnte.

Im Uebrigen aber schützt schon unser Vorgehen, nicht intramuskulär, sondern subkutan zu injizieren, in den allermeisten Fällen vor der Gefahr, in eine Vene hineinzugeraten; denn erst *unterhalb* der Fascie liegen die grossen und weiten Venen.

Als **Vehikel** benützen wir nach wie vor entweder *Paraffinum liquidum* oder *Oleum amygdalarum*. Letzteres hat den Vorzug, dass

im grossen Ganzen das unlösliche Salz sich leichter und feiner suspendiert als bei Paraffin. Dieses dagegen hat den Vortheil, dass nie eine Zersetzung oder ein Bakterienwachstum in ihm stattfinden kann. Die im Jahre 1886 von mir angegebene und neuerdings wieder versuchte Suspension in einer schwachen Kochsalzlösung mit und ohne Zusatz von Mucilago gummi arabici hat sich nicht so bewährt, wie die öligen Vehikel.

Abscedierungen kommen, wie gesagt, überhaupt nicht vor. Ich schreibe das wesentlich der bei uns üblichen *Methode der Spritzen- und Nadel-Conservierung* zu. **Spritze-und Nadeln liegen dauernd in Paraffinum liquidum.** Dadurch bleiben Spritze und Nadel nicht nur unendlich viel länger in tadellosem Gebrauchszustande, es ist auch die Möglichkeit irgend welcher Verunreinigung, namentlich mit Bakterien vollständig ausgeschlossen. Unsere so überaus simple Methode macht alle die complizierten Vorschriften, wie man Spritzen und Nadeln desinfizieren soll, vollständig überflüssig.

Alle unsere Injektionen werden wie schon gesagt, tief ins **subcutane Bindegewebe**, aber *nicht* in die *Muskulatur* hinein verabreicht. Es mag sein, dass intramusculär gesetzte Depots sich schneller und besser resorbieren, wie subcutan liegende; dafür haben letztere aber auch den Vorteil, dass die erzeugten, ja ganz unvermeidlich entstehenden Infiltrate viel weniger schmerzhaft sind. Es liegt auf der Hand, dass ein *innerhalb* der Muskulatur liegender Knoten und ein entzündlich infiltrierter Muskel viel mehr Schmerzen verursachen muss, als wenn das entzündliche Infiltrat *oberhalb* der Fascie liegt und nicht fortwährender Compression bei jeder Muskeltätigkeit ausgesetzt ist.

Wie schon gesagt, **seit nun 20 Jahren** benütze ich in meiner ärztlichen Tätigkeit die Calomel Injektionen — schon 1884 sprach ich in Kopenhagen über dieselben —, als überzeugter Anhänger der chronisch-intermittierenden Behandlungs-Methode naturgemäss sehr viel häufiger als andere nur der symptomatischen Behandlung huldigende Collegen und sehr viel häufiger als diejenigen, welche zwar merkurielle Therapie üben, aber nicht so stark wie ich durchdrungen sind von der Notwendigkeit, die merkuriellen Kuren auch zu energisch und intensiv wirkenden auszugestalten. Nichts scheint

mir so schädlich für den Verlauf der Syphilis beim einzelnen Kranken wie als Volkskrankheit, als die schlecht gemachten Merkur-Applikationen, die zwar « Kuren » zu sein scheinen, in *Wirklichkeit* aber keine sind.

Mein Freund Scarenzio wird mir daher glauben, wenn ich sein Verdienst, uns die Calomel-Injektions-Methode geschenkt zu haben, ganz besonders hoch einschätze, und so sei ihm an dieser Stelle ganz besonders meine Dankbarkeit und meine herzliche Verehrung und Huldigung ausgesprochen.

Aus der Breslauer Klinik hervorgegangene Arbeiten, in denen über Calomel-Injektionen berichtet wird:

NEISSER A., Ueber Calomel-Injektionen zur Syphilis-Behandlung. Vortrag auf der Naturforscher-Versammlung in Strassburg. — *Breslauer ärztliche Zeitschr.*, 1886.

— Ueber die Therapie der Syphilis. Verhandlungen des V Congresses für innere Medizin, 1886.

— Ueber die neuesten Fortschritte in Syphilis-Therapie. Vortrag, gehalten in der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Cultur am 12 Februar 1887.

— Ueber die verschiedenen merkuriellen Methoden der Syphilis-Therapie. — *Klinisches Jahrbuch*, Band I, 1889.

CHOTZEN, Ueber Gewebsveränderungen bei subkutanen Calomelinjektionen. 60. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, Wiesbaden 1887. Ref. *Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis.*

HARTTUNG, Ueber Calomelölinjektionen. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1887, N. 16.

JADASSOHN und ZEISING, Einspritzungen von Salicyl- und Thymol-Quecksilber zur Syphilisbehandlung. — *Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis*, 1888, Heft 5.

FRITZ LESSER, Ueber die gleichzeitige therapeutische Anwendung von Quecksilber und Jodpräparaten. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1901, N. 47-48.

WINTERNITZ R., Ueber die Ausscheidungsgrösse des Quecksilbers bei den verschiedenen Arten seiner Anwendungsweise. — *Vierteljahrsschrift für Dermatologie und Syphilis*, 1889, pag. 783.

ZEISING, Toxische Dosen verschiedener Quecksilberpräparate. Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, I Congress in Prag 1889.

DICIOTTO ANNI DI PRATICA DEL METODO SCARENZIO

del **Dott. GIORGIO NICOLICH.**

Son passati ventisette anni da quando vidi per la prima volta usare dal defunto mio zio le iniezioni di calomelano nella cura di una grave affezione epatica, e ricordo ancora la grande impressione provata nel vedere in breve tempo guarire il paziente: oggi ancora, quando vedo vivo e sano e padre di otto robusti figliuoli l'ammalato d'allora, che tutti credevamo bello e spacciato, provo un senso di venerazione per colui che primo ideò e consigliò tale metodo di cura. Oggidì quel fatto non è più veduto attraverso la lente dell'entusiasmo che animava il giovane medico, ma è considerato dal vecchio pratico che vide non uno ma molti ammalati che al metodo Scarenzio devono la vita e la salute.

Nel 1886 feci le prime prove delle iniezioni di calomelano sopra due ammalati che sembravano condannati ad una prossima fine, ambidue avevano il corpo coperto di esulcerazioni ed erano ridotti a mal partito dall'intensa febbre e dalle grandi sofferenze. Prima di essere curati col metodo Scarenzio avevano invano usato tutte le cure possibili, meno le frizioni, perchè non vi era parte del loro corpo dove queste usar si potessero. Questi due pazienti sono ancora vivi e robusti, e padri di numerosa e sana prole.

Queste due guarigioni mi convinsero subito della bontà del metodo, e fecero tanto effetto sull'animo degli ammalati allora degenti nel sifilicomio, che tutti indistintamente volevano essere curati colle punture e non colle frizioni, che in quel tempo erano generalmente usate.

Da quell'epoca son trascorsi diciotto anni, ed io rimasi sempre fedele al metodo Scarenzio, sono convinto di aver giovato ai miei ammalati, ed ho la soddisfazione di vedere che molti colleghi della città seguirono il mio esempio.

Nell anno 1895 pubblicai una piccola monografia sulla cura della sifilide col metodo del prof. Scarenzio, in quel lavoro procurai di dimostrare la sua utilità in tutti gli stadi e forme della malattia, e la sua superiorità sulla cura delle pillole mercuriali e delle frizioni.

Fig. 1

Dal 1895 feci alcuni mutamenti nella tecnica dell'iniezione, del resto non cambiai nulla; nella pratica ospitaliera adopero lo schizzetto di Lieberg, che è tutto di vetro come quello di Lüer, quindi facilmente sterilizzabile colla bollitura, ed è molto pratico, perchè per riempirlo non fa di bisogno di aspirare l'olio di calomelano, ma questo viene facilmente versato direttamente nello schizzetto. Gli aghi sono di platino e lunghi almeno sei centimetri per poter penetrare nella massa dei muscoli glutei anche nelle persone obese. Nella pratica privata uso da poco tempo le ampolle auto-iniettabili Paillard e Ducatte di Parigi, mediante le quali si può osservare la più rigorosa asepsi. Queste ampolle contengono la quantità precisa di calomelano, cinque o dieci centigrammi, sospeso

Fig. 2

nell'olio di vaselina; esse finiscono con due estremità affilate, delle quali una è smerigliata, su di questa, dopo averne spezzata

Fig. 3.

la punta, si adatta l'ago, sull'altra estremità si applica una piccola pompa premente. Alcuni colpi di stantuffo bastano per spingere l'olio nella massa dei muscoli glutei direttamente dall'ampolla.

Fino al dicembre 1903 ho praticato in ammalati degenti in ospitale 6579 iniezioni di calomelano, e 610 in ammalati della mia ambulanza privata. Leggendo queste cifre egli è certo che molti troveranno ch'io non ho dato una prova di quell'eclettismo tanto necessario nella pratica medica. Accetto il rimprovero, non senza però addurre a mia discolpa che non in tutti i miei pazienti usai il metodo Scarenzio, ne esclusi forse una trentina perchè presentavano delle contro-indicazioni. Si ha del resto un bel dire che il medico deve essere eclettico, ma come si può esserlo quando si tratta della cura della sifilide? Ogni maestro ha un metodo speciale, uno consiglia le pillole mercuriali, un altro le frizioni, un terzo non meno celebre assicura che le iniezioni di preparati solubili sono da preferirsi, un altro infine vuole soltanto usare le iniezioni di preparati insolubili; e come ciò non bastasse, vi è una grande abbondanza di preparati solubili ed insolubili, ed ognuno ha il suo fautore. Fra tanta grazia di Dio sfido io a formarsi un giusto giudizio, tanto più che per taluno basta aver curato una dozzina di ammalati con un dato preparato per proclamarlo migliore degli altri. Non so invero con quali criterii si potrà scegliere il metodo di cura più conveniente per ogni singolo ammalato di sifilide, le forme più leggere possono essere seguite da manifestazioni gravissime e viceversa; non si può quindi a priori giudicare se meglio convenga una cura mite od una energica; per conto mio, se non trovo contro-indicazioni speciali, userò come usai sempre la cura energica ideata dal mio illustre e venerato maestro Scarenzio, della quale conosco per lunga esperienza i benefici effetti.

Quando pubblicai il mio primo lavoro su questo metodo di cura, ero ben lontano dal pensare che pochi anni dopo la tanto temuta ed avversata iniezione di calomelano avrebbe destato tanto rumore nel mondo medico, e tanta invidia in certi capi scuola da indurli a dire delle corbellerie, e far loro vedere le cose tanto differenti dal vero che addirittura si credettero inventori del metodo.

Circa venti anni or sono in Germania taluni chiamavano metodo di Neisser quello dello Scarenzio, ma questo errore durò poco tempo; in Francia invece in un'epoca assai recente vediamo

il Fournier, il grande sifilografo che ben giustamente sopra gli altri come aquila vola, essere tanto acciecato dalla propria gloria da non vedere che commetteva una colpa colla sua famosa *Leçon clinique*, pubblicata nella *Revue de Thérapeutique médico-chirurgicale* del 1° novembre 1900. A dir vero non occorreva essere a giorno di quanto fu scritto altrove, per sapere quello che in Francia era stato da molti anni pubblicato da un altro celebre sifilografo, il Jullien, che nei suoi trattati ed in numerose memorie fece conoscere il valore del metodo Scarenzio, ma con questa differenza, che mentre egli non dimenticava lo Smirnoff e tanti altri che ebbero il merito di renderlo pratico e di diffonderlo, il Fournier quasi dimenticava che fu lo Scarenzio ad idearlo per il primo. Egli ebbe la bontà invero straordinaria di rendere omaggio all'uomo che creò il metodo compassionevole, deplorevole, barbaro, pericoloso e nefasto; ma lasciò il dubbio, in chi legge quella lezione, che lo Scarenzio e tutti gli altri che prima di Fournier usarono le iniezioni di calomelano dovettero aspettare i suoi consigli per usarle senza pericolo di entrare in conflitto col codice penale.

Il prof. Fournier cita dei casi di morte avvenuta in conseguenza delle iniezioni di calomelano, e dice che questi fatti bastano per condannare il metodo dell'iniezione *massive*. Siamo ben lontani dall'epoca in cui si usava iniettare venti centigrammi in una volta, e non fu certo il Fournier che c'insegnò a ridurre la dose a 10 ed anche a 5 centigrammi. Nel 1895 io consigliava di praticare l'iniezione ogni otto o dieci giorni e di lasciare un intervallo ancora più lungo se vi era minaccia di stomatite e se l'ammalato era debole, e raccomandava di sorvegliare attentamente lo stato della bocca degli ammalati prima di ripetere l'iniezione, ed aggiungeva che molti degli inconvenienti che furono attribuiti alle iniezioni di calomelano si sarebbero potuti evitare usando maggiore cautela riguardo alla dose del farmaco, e più ancora riguardo all'intervallo fra le iniezioni.

Nei primi anni della mia pratica ebbi anch'io ad osservare fortissime stomatiti e diarrea, mai però intossicazioni mortali, più tardi quest'inconvenienti divennero eccezionali, e finora ebbi la fortuna di non aver avuto alcun caso di morte in 7189 iniezioni

di calomelano, dico espressamente di aver avuto la fortuna, perchè purtroppo ci sono degli individui, che non tollerano il mercurio e soccombono facilmente in conseguenza della cura mercuriale. La seguente istoria di un'intossicazione idrargirica da me osservata dimostra la verità di quanto asserisco.

G. M., d'anni 27, trattore, individuo abbastanza robusto, molto amante del vino, non soffrì malattie di una certa importanza; nel 1890 fu curato nella mia divisione ospitaliera per ulcera venerea, non ebbe in seguito alcuna manifestazione sifilitica. Nel marzo del 1891 si accorse di un indebolimento della forza visiva che si aggravò poi a tal punto da permettergli di distinguere gli oggetti soltanto a mezzo metro di distanza. Un medico oculista gli prescrisse una cura di frizioni mercuriali. Dopo aver fatto sei frizioni di tre grammi l'una, non vedendo alcun miglioramento, l'ammalato si decise di venire all'Ospitale dove fu accolto nel riparto oculistico. L'esame oftalmoscopio dimostrò trattarsi di emianopsia per abuso d'alcool. Dal riparto oculistico il paziente fu trasferito nel mio, essendo affetto da grave stomatite mercuriale.

Dopo diciotto giorni l'ammalato morì presentando tutti i sintomi d'intossificazione mercuriale. Reperto necroscopico. Cranio normale, leggera iperemia cerebrale, arterie del cervello sottili, polmoni edematosi, cuore dilatato, valvole aortiche alquanto ingrossate, aorta liscia; fegato iperemico aumentato di volume, milza doppia del normale, reni grandi iperemici di color rosso-cupo, stomaco pieno di un liquido bruno, le sue pareti ingrossate, mucosa biancastra con piccole escoriazioni, intensa iperemia di tutto l'intestino, echimosi nel duodeno, tutto il tenue dilatato, mucosa intestinale edematosa, di color rosso oscuro specialmente nel crasso.

In questo caso adunque bastarono sei frizioni di unguento mercuriale da tre grammi ciascuna, praticate in sei giorni, per determinare un'intossicazione mortale. L'autopsia non dimostrò alcuna lesione organica da poter rendere spiegabile la funesta azione del mercurio; l'abuso delle bevande alcooliche, quantunque

renda vulnerabile l'organismo, non basta a spiegare il motivo dell'intossicazione di questo ammalato. Quanti beoni vengono curati ogni giorno col mercurio senza presentare speciali disturbi. Anche in questo caso bisogna accontentarsi di spiegare un fatto stranissimo colla solita idiosincrasia, il che vuol dire non ispiegar nulla. Se in questo ammalato fossero state praticate delle iniezioni di calomelano, anche usando la dose di cinque centigrammi, egli è certo che sarebbe stato un morto di più che i detrattori della cura dello Scarenzio avrebbero rimproverato a questa cura, e sarebbe stato impossibile dimostrare che ciò non era vero.

Una delle più gravi obbiezioni che per lo passato si faceva al metodo Scarenzio era la formazione dell'ascesso consecutivo all'iniezione, oggidì non se ne parla più; in 5133 iniezioni praticate negli uomini io ebbi 0,71 °/₀ d'ascessi, ed in 1446 nelle donne 6,51 °/₀. In questi ultimi quattro anni la percentuale si ridusse a 0 negli uomini, ad 1,18 nelle donne. Nelle 610 iniezioni praticate in ammalati della mia pratica privata osservai soltanto 4 ascessi, questo risultato favorevole è certamente dovuto al fatto che tutte queste iniezioni furono praticate da me solo, mentre quelle dell'ospitale lo furono dai diversi medici secondari che si seguirono nel servizio.

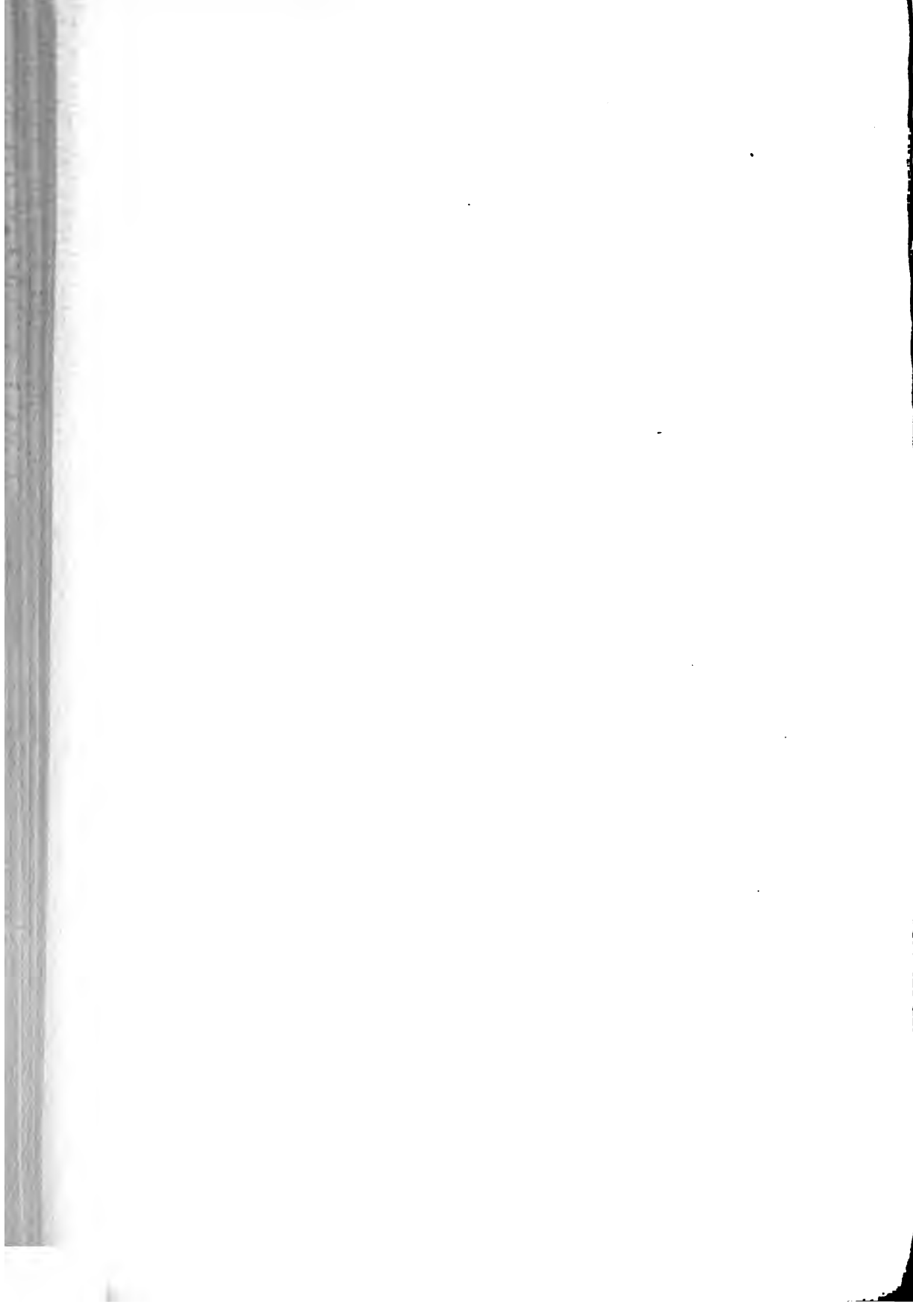
Il solo inconveniente che osservai con una certa frequenza, mai però così spesso come lo affermarono prima Leloir e Tavernier, e recentemente Fournier e Portalier, fu il dolore, che però appena eccezionalmente raggiunse un grado eccessivo. Finora non sono riuscito a trovare la spiegazione del fatto, che vi sono ammalati che non soffrono il menomo disturbo, altri cui ogni iniezione riesce dolorosa. Nello stesso individuo curato ambulatoriamente praticai, nel corso di 18 mesi, per varie e gravi manifestazioni cutanee, 30 iniezioni senza ch'egli avesse a soffrire il più piccolo disturbo.

Descrivere storie di ammalati che esclusivamente al metodo Scarenzio dovettero la vita e la salute, oggi sarebbe lo stesso che portare nottole ad Atene; i più accaniti avversari del calomelano furono costretti ad ammettere che, in certe gravi forme di sifilide ribelli alle altre cure mercuriali, il metodo Scarenzio fece a dirittura miracoli. Ed io mi credo in diritto di affermare, senza timore

di essere smentito, che quei rarissimi casi di sifilide maligna che il calomelano non guarì, non sarebbero guariti con nessun altro metodo di cura.

Ed ora per finire ripeterò quello che scrissi nove anni or sono, che cioè i fatti diedero ragione al mio sentimento conservativo riguardo al metodo Scarenzio, il solo di tutti i nuovi metodi di cura della sifilide che ha resistito all'ala del tempo, ed ha dato tanti successi. L'illustre Clinico di Pavia può andar ben lieto della sua scoperta che gli assicurò l'ammirazione dei discepoli e la gratitudine degli infermi.

Trieste, febbraio 1904.

Istituto Dermosifilopatico della R. Università di Siena

SULLA TERAPIA MERCURIALE IPODERMICA

Nota del **Prof. D. BARDUZZI.**

Il metodo delle iniezioni mercuriali ipodermiche, introdotto definitivamente nella terapia antisifilitica quaranta anni sono, mercè l'uso del calomelano, da Angelo Scarenzio; sperimentato poco dopo da G. Lewin con il sublimato corrosivo, e poscia da altri insigni sifilografi divulgato e perfezionato, offre tuttora argomento a discussioni scientifiche, a critiche non sempre obbiettive, ed anche a nuovi studii.

Recherà forse meraviglia, specie a coloro che non hanno seguito passo a passo le lunghe fasi del nuovo metodo, come in tanta esuberante ricchezza di contribuzioni scientifiche e cliniche, di pubblicazioni, da superare, soltanto nell'ultimo decennio, le cinquecento, non sia stata fin qui accolta da tutti nella terapia della sifilide questa preziosa conquista. Ma pur troppo fra i sifilografi delle diverse Scuole regna ancora disparità di criteri, sull'importanza e sul valore di questo metodo, che pure ha dato utilissimi resultati. Però anche laddove era stato maggiormente, ed anche sistematicamente combattuto incontra oggi sostenitori, e si impone sempre più a chiunque lo giudichi, senza preconcetti, alla stregua severa dei fatti.

Lungi dall'avventurarmi in questo modestissima nota, scritta per una fausta circostanza, ad un esame critico sull'argomento, mi limiterò a brevi cenni sui criteri che mi hanno guidato nell'uso delle iniezioni mercuriali, che cominciai a sperimentare sino dal 1884 nella Clinica Dermosifilopatica di Pisa (1) e nella clientela privata

---

(1) Le iniezioni mercuriali nella cura della sifilide. Contribuzione clinica del Dott. Barduzzi, Professore incaricato di Clinica Dermosifilopatica nella R. Università di Pisa. Milano, 1884. Estratto dal *Giornale Italiano delle malattie veneree e della pelle.*

e che ho sempre continuato nell'Istituto Dermosifilopatico di Siena dal 1887, e nella pratica. Non mi soffermerò quindi a confutare tutte le obbiezioni numerose sollevate, messe anche adesso sovente in campo dagli oppositori sistematici della terapia mercuriale ipodermica, che, contro ogni ragione scientifica non vorrebbero neppure oggidì annoverare fra i metodi pratici di cura antisifilitica, sia per le molestie che induce, per i dolori che provoca, per le difficoltà che crea, come per le complicanze e per le gravi conseguenze locali e generali che può produrre, poichè omai fortunatamente tali obbiezioni vanno perdendo ogni valore mercè la lunga e vasta esperienza clinica e le indagini biochimiche. Dalle quali appare viepiù evidente l'erroneo giudizio di coloro che, non spogli ancora di antiche consuetudini o di preconcetti di scuola, si ostinano a dare la preferenza ai vecchi metodi empirici, quantunque riconosciuti anche meno efficaci, solo perchè di più facile uso e di minor responsabilità. Nessuno potrebbe oggi poi sostenere, che i pericoli e i timori del metodo ipodermico mercuriale non sieno stati grandemente esagerati; nè disconoscere che al presente esso non abbia acquistata una indiscutibile superiorità mercè i perfezionamenti della tecnica, le norme e le indicazioni precise terapeutiche, sia per la semplicità a cui con l'educazione al metodo antisettico ne è pervenuta l'applicazione, sia per la scoperta di regioni molto tolleranti, e specialmente per l'uso delle iniezioni intramuscolari, come per la facilità di calcolare esattamente la quantità del rimedio necessario ad un effetto utile e ad una sicurezza d'azione.

Se però il metodo ipodermico da molti sifilografi è ormai riconosciuto un progresso importante nella terapia mercuriale, non si è ancora raggiunta una unità di criteri sulle modalità di esso, nè sulla preferenza assoluta da darsi ad un preparato mercuriale piuttosto che ad un altro, o ad un sale solubile piuttosto che ad uno insolubile, o ad una formula più che ad un'altra, fra le innumerevoli che oggi ingombrano il campo, sia per la diversità dei criteri sugli effetti locali e sull'azione generale, quanto per le indicazioni cliniche.

È noto che fino dai primordi dell'applicazione delle iniezioni mercuriali si delinearono subito due correnti, l'una per l'uso

del calomelano, e l'altra per il sublimato corrosivo, e che da queste opposte tendenze si originarono due distinti processi: quello delle iniezioni con i sali insolubili, e l'altro con i sali solubili, e che questa varietà di indirizzo si mantenne e si accentuò mercè l'opera attiva e perseverante dello Scarenzio, il cui metodo venne dallo Smirnoff perfezionato; così che il calomelano è riguardato il prototipo dei sali insolubili, non ostante i tentativi ripetuti di sostituirvi l'ossido giallo di mercurio, oppure l'olio cinereo ed altri preparati insolubili più difettosi ed anche pericolosi.

Per i sali solubili invece si è tentato di preferire al sublimato una serie immensa di altri sali, che non giova qui noverare, ciascuno dei quali è stato in modo tanto esclusivo esaltato da chi lo ha messo innanzi, da dedurne che molte preparazioni solubili dovrebbero in pari tempo giudicarsi le migliori. Ma passati i facili entusiasmi del primo momento nelle nuove applicazioni dell'uno o dell'altro sale solubile è rimasto fra i migliori il sublimato, non ostante che nel suo studio sintetico recente, con lodevoli intendimenti compiuto, il dott. Levy-Bing non lo ammetta (1). I fautori dell'uso dei sali insolubili, e sopratutto del calomelano, ne difendono anche oggi la preferenza per i risultati ottenuti, guidati dal concetto che in una infezione cronica come la sifilide è razionalmente indicata una mercurializzazione lenta e continua, che, secondo essi, non si ottiene con i sali solubili. All'opposto altri sifilografi preferiscono i sali solubili perchè agiscono senza irritazione locale e generale, senza pericoli e complicanze, e perchè spiegano singolare efficacia in una infezione che, se è cronica per la durata, ha però manifestazioni periodiche intense e gravi da esigere sovente una mercurializzazione abbastanza attiva.

Per conciliare queste due tendenze si è anche preteso di dimostrare che le indicazioni cliniche dell'uso dei mercuriali insolubili sono diverse da quelle con i sali solubili, dovendosi prescegliere quelli in casi ordinari, e questi per necessità di cura energica, intensa e rapida. Questa distinzione, per poco che si

---

(1) Les injections mercurielles intra-musculaires dans la Syphilis par le Dott. A. LEVY-BING. Paris, 1903.

rifletta, non corrisponde nè dal lato biochimico, nè da quello clinico. Per ciò che riguarda il primo punto sarebbe d'uopo entrare in un campo ancora incerto, nonostante i numerosi lavori in esso compiuti, onde stabilire le trasformazioni dei mercuriali nell'organismo a seconda della loro condizione di solubilità o di insolubilità. Senza volere discutere questo difficile argomento non v'ha dubbio che il mercurio, sia con le iniezioni solubili come con le insolubili, viene assorbito rapidamente, non essendosi constatata una grande differenza di tempo nella comparsa della reazione uroscopica nell'un caso e nell'altro, come più volte è stato verificato per il passato anche nella mia Clinica.

I sali mercurosi poi, sembra accertato, si riducono anzitutto nell'organismo in mercurio libero ed in sali mercurici. Questi certamente subiscono un'azione riduttrice intensa, dando luogo a sali alcalini e a mercurio libero. Ad esso, secondo gli studi di Merget, sarebbe riservata sempre la proprietà della vera azione curativa; perciò il valore terapeutico di un composto mercuriale dipenderebbe in certo modo dalla facilità con cui si compie la sua riduzione in mercurio libero nell'organismo. D'altro lato è necessario di non trascurare le alterazioni che questo può subire nei suoi elementi cellulari, a seconda del preparato mercuriale per effetto delle metamorfosi che fanno capo alla accennata riduzione in mercurio libero, poichè dipende dalla serie di decomposizioni e ricomposizioni che i mercuriali possono riuscire più o meno nocivi agli elementi anatomici. Da ciò ne consegue tanto più che debbasi preferire un composto mercuriale quanto meglio si ottenga con esso la libertà del mercurio metallico con le minori modificazioni degli elementi anatomici stessi con i quali viene a contatto. Se con qualunque sale mercuriale si ha sempre la riduzione in ultima analisi in mercurio, la questione si limita quindi a preferire il preparato che più facilmente lo pone in libertà col minimo possibile di effetti nocivi, o piuttosto senza che questi in alcun modo si verifichino.

Un'altra precauzione che parmi non bisogna tralasciare nella scelta del preparato mercuriale, è la sua equivalenza, ma è pure necessario tenere in conto l'acido o il radicale associato al mercurio, la disposizione molecolare del composto, la sua rapidità d'as-

sorbimento, la facilità di riduzione, il meccanismo d'azione, gli effetti sopra gli elementi anatomici, ed anche la proprietà che presenta di precipitare o no il siero e l'emoglobina, la sua tolleranza e la sua azione più o meno rapida.

Sebbene tutte queste condizioni pesino sulla scelta del preparato mercuriale, non hanno una parte essenziale diretta sull'azione terapeutica di esso, per cui non credo sia da accogliersi in modo assoluto l'opinione di Leredde che, cioè, la natura del sale usato non ha alcuna importanza rispetto all'efficacia di esso, e che convenga tener conto esclusivamente della quantità di mercurio introdotto nell'organismo.

È vero che soltanto il mercurio, a seconda della dose, agisce in modo speciale contro l'infezione sifilitica, però non si può negare che un sale mercuriale abbia azione alquanto diversa sugli elementi anatomici e sull'insieme di questi elementi, a seconda che ne è diverso l'acido, e non è quindi perfettamente identica l'azione di un cloruro o di un lattato o di un benzoato; laonde merita di essere tenuto in considerazione il meccanismo speciale di azione e la rapidità relativa di assorbimento di ciascun preparato.

Bisogna distinguere pertanto l'effetto terapeutico dovuto esclusivamente al mercurio dalle modalità di azione di ciascun sale, anche per la sua equivalenza, che dà modo di valutare la proporzione del mercurio stesso. Il quale, secondo la pratica comune, deve usarsi per riuscire ad una azione curativa efficace alla dose media giornaliera di almeno un centigrammo allo stato metallico. Da ciò ne consegue che si può pervenire a questo risultato tanto con sali insolubili quanto con sali solubili, e che quindi la preferenza assoluta degli uni sugli altri non ha l'importanza terapeutica che gli si è attribuita. Cadono perciò di fronte a tal fatto fondamentale le differenze che fra essi si sono con eccessiva cura accumulate. Invero se per poco si esaminano queste differenze è facile convincersi che non hanno serio fondamento scientifico, e che non esistono prove sicure di una vera e propria diversità di indicazioni fra le soluzioni solubili e quelle insolubili. Si possono ottenere, sia con le une che con le altre, effetti curativi identici, come più e più volte ho potuto io stesso verificare tanto nella Clinica che nella pratica privata, così che dovrebbero scomparire

come del tutto superflue tante discussioni, tante obbiezioni, tante divergenze, che fin qui a danno del metodo hanno tenuto divisi in varie schiere i sifilografi, dando argomento ad una fioritura di pubblicazioni, che hanno nociuto più che giovato alla questione.

Non voglio indugiarmi oltre a mostrare con dati speciali la giustezza di questa opinione, che dopo lungo esame e dopo molteplici prove mi sono formata sotto la scorta incrollabile della eloquenza dei fatti in modo del tutto obbiettivo ponderati e scrutati. I due accennati processi anzichè diversi per indicazioni si identificano, e non havvi pertanto alcuna ragione valida per conservarli distinti. Questo concetto che da molti anni veggo confermato dalla esperienza, e che amerei discusso ed accolto dai sifilografi, gioverebbe molto a semplificare il metodo ipodermico come anche a rinvigorirne e a divulgarne in modo più sicuro ed universale la applicazione.

Ammesso adunque che con ambedue i processi si possono certo ottenere identici effetti terapeutici, è senza dubbio di gran lunga più sicuro e più semplice quello dei sali solubili, potendo con questi evitare ogni effetto molesto come qualsiasi complicanza; mentre ciò non è sempre possibile ottenere con i sali insolubili. Anzi quando questi si usano a *dosi elevate*, o di *approvvigionamento* o in *massa*, si viene a dare al metodo ipodermico troppe incertezze, poichè ci sfugge così in grandissima parte il meccanismo dell'assorbimento interstiziale, e si cade quindi in un nuovo empirismo non immune da pericoli.

Per le esposte ragioni sono sceso da molto tempo nella persuasione, che il procedimento più razionale e sicuro ed anche più semplice si è di usare le iniezioni intramuscolari con sali solubili. Già da quando dieci anni sono il dott. L. Wolf (1) fece un'inchiesta in tutta Europa sull'uso ipodermico dei mercuriali nella cura della sifilide, espressi il mio modesto parere, che per l'esperienza fatta sono sempre preferibili i sali solubili; e tale criterio risultò anche dalle risposte che il Wolf ottenne dai sifilografi più

(1) Status of the hypodermic use of mercurials in the treatment of Syphilis, by L. WOLF, Philadelphia, 1894.

eminenti di ogni parte d'Europa, che cioè il sublimato corrosivo era sopra tutti i sali da preferirsi.

Oggi dopo altri dieci anni di continua applicazione delle iniezioni con il sublimato, debbo confermare il medesimo giudizio, che trae esclusivamente valore dai casi clinici numerosi sui quali è basato, che soltanto per mia parte nell'ultimo quinquennio si elevano ad oltre 200 e che per brevità non riporto in una speciale tabella riassuntiva, come non riferisco le migliaia di casi sparsi nella letteratura. Debbo notare che in nessuno dei miei casi ebbi mai a notare il minimo inconveniente nè locale, nè generale; mai suppurazioni, mai stomatiti, nè altri segni di idrargirismo pur lieve, ma invece facile e sollecita scomparsa delle manifestazioni con dosi diverse (iniezioni di uno o due centigrammi di sublimato al giorno in un centimetro cubo di vaselina, o di cinque centigrammi ogni due o tre giorni), e con un numero variabile di iniezioni (fra venti e trenta), ripetendole ad intervalli diversi a seconda dei casi e specie della maggiore tenacia o delle recidive. Non ho fin qui incontrato forme che non abbiano ceduto quasi sempre a simile cura ripetuta, coadiuvata talvolta coll'ioduro di potassio o di rubidio o di sodio.

A rendere però tanto semplici ed innocue le iniezioni di sublimato ritengo che vi abbia grandemente contribuito la sostituzione della vasellina liquida all'acqua. Sono oramai più di dodici anni che nella mia Clinica e nella pratica privata faccio uso esclusivamente di questo eccipiente, che purificato con la distillazione in presenza di alcalini ha i caratteri di un corpo liquido, neutro, incoloro, inodoro, senza sapore, con una densità fra 892 e 895; che non si mescola con l'acqua nè con la glicerina, nè scioglie i sali mercuriali, e non è nè esosmatico nè alterabile. La vasellina liquida, od olio di vasellina, oltre a mostrarsi del tutto innocua sulla parte in cui si inocula, evitando dolori ed irritazioni provocate sempre invece dall'acqua e molto più dalla glicerina, ha un altro pregio singolare che non parmi sia stato fino ad ora abbastanza valutato. Con essa si modera la rapidità di assorbimento del sublimato, da taluno lamentata, ed oltre a ciò si porta completamente nel circolo la quantità inalterata del preparato mercuriale, come ho potuto molte volte verificare.

Dall'uso quotidiano di queste iniezioni che ho sempre preferito a tutte le numerose formule tanto decantate, non ho mai osservato il minimo inconveniente praticandole anche sulla medesima parte tutti i giorni, nè ho mai constatato alcun nodulo successivo. Sono pertanto in errore coloro che, come il Balzer, hanno anche di recente attribuito alla vasellina la formazione di noduli; è al rimedio e non all'eccipiente che devonsi imputare tali noduli per ragioni chimiche e forse per la superficialità dell'iniezione. Non credo pertanto che siavi, per ora almeno, un'altra iniezione tanto semplice ed innocua, ed in pari tempo tanto efficace.

Il sublimato corrosivo in sospensione della vaselina, oltre a non spiegare gli effetti locali irritanti per i quali gli erano stati preferiti altri sali solubili, mantiene altresì una azione generale attiva non troppo rapida senza dare segni di alterazioni negli elementi cellulari dell'organismo. Certamente con la iniezione di sublimato nella vasellina non si può seguire il sistema dell'approvvigionamento periodico come coi sali insolubili; metodo d'altronde ben poco consigliabile, perchè oltre ad essere molto doloroso dà luogo ad irritazioni locali e generali non lievi, a noduli e a suppurazioni, e a complicanze diverse; nè assicura sulla modalità dell'assorbimento che può farsi anche, ora incompleto, ora lento, e talvolta divenire in un dato momento troppo intenso, senza avere poi modo di moderarne i tristi effetti.

Non mi è dato entrare qui a discutere della biochimica idrargirica, o *idrargirazione*, come la chiama il Mauriac, mercè le iniezioni ricordate di sublimato perchè le indagini che ho fatto iniziare non hanno ancora condotto ad esatte dimostrazioni; nè mi indugerò a ricordare le ricerche fatte sull'azione del mercurio nel sangue, ma accennerò che questo sotto l'azione del sublimato acquista un potere di agglutinazione che merita di essere meglio studiato, onde conoscerne tutto il meccanismo chimico e terapeutico.

Da quanto ho brevemente espôsto parmi abbastanza evidente che il metodo delle iniezioni mercuriali non meriti di essere oramai più giudicato, come ancora sostengono illustri sifilografi, un metodo eccezionale. Esso è preferibile sia al metodo gastrico, che a quello tanto lodato, anche per consuetudine, delle frizioni, spe-

cialmente con le iniezioni di sublimato corrosivo in vaselina, mercè le quali, non solo si possono evitare i non pochi inconvenienti dei due vecchi sistemi a tutti noti, ma anche quelli che sonosi fin qui verificati con le altre formule del metodo ipodermico. Anzi non poche volte se i metodi della ingestione e delle frizioni non danno luogo ad alcun inconveniente bisogna attribuirlo piuttosto alle dosi minime di mercurio usate, del tutto insufficienti per una cura razionale attiva, che alla loro innocuità.

Non havvi infatti altro mezzo più sicuro che permetta una introduzione metodica e senza inconvenienti nell'organismo di una data quantità di mercurio sufficiente in un determinato tempo, al di fuori delle iniezioni intramuscolari accennate. Direi quasi che si impongono al sifilografo che deve curare forme gravi e tenaci nel modo più energico e sicuro, anche nella considerazione che fa d'uopo prevenire quanto è possibile le forme terziarie. A proposito di queste, piacemi notare che nella Clinica di Siena prima dell'uso del metodo ipodermico si osservavano frequenti, mentre oggi sono divenute assai rare. E questo fatto ho avuto occasione di vederlo confermato nella pratica privata. Se talvolta si sono giudicati non troppo efficaci, specie i sali solubili, si è errato attribuendovi una debolezza di azione, che dipende invece dalla insufficienza di dose, perchè nessun sale mercuriale solubile od insolubile ha un'azione sua propria specifica. La superiorità che da alcuni si è preteso riconoscere nel calomelano dipende dall'azione delle dosi maggiori in cui in complesso viene usato, paragonate con quelle dei sali solubili. Anzi, questi dovendo subire nell'organismo trasformazioni meno complesse agiscono più rapidamente e direttamente ed efficacemente a dosi equivalenti.

Mi sembra superfluo rammentare che anche col metodo delle iniezioni è indispensabile aumentare di intensità e di durata nei singoli casi la cura mercuriale, onde riuscire con queste precauzioni ad ottenere spesso la guarigione di forme dichiarate assolutamente refrattarie. Fa d'uopo piuttosto che i timidi si persuadano che di fronte ai casi gravi, è indispensabile ricorrere sollecitamente e tenacemente a dosi forti però non eccessive. Infatti una forma sifilitica ribelle ad una quantità *A* di mercurio, non lo è invece ad una quantità *A* più *b*, pure rappresentando il totale *A* più *b* una quantità non

eccessiva. Debbo dire per incidenza, che nella mia pratica non ho mai avuto bisogno di tentare dosi giornaliere superiori ai due centigrammi di sublimato in vaselina.

E qui siami permesso esprimere un'opinione personale che da anni ripeto nelle lezioni, e che ha dato argomento anche ad un lavoro del mio esimio aiuto prof. Pio Colombini, attuale direttore della Clinica Dermosifilopatica di Sassari; intendo dire che non esistono, a mio modesto giudizio, ragioni serie per credere che si possano ottenere maggiori effetti curativi ricorrendo alle iniezioni endovenose mercuriali. Basti riflettere, da un lato alla natura, alla sede fondamentale dell'infezione, al suo andamento, e dall'altro agli effetti biochimici del mercurio, di cui non bisogna abusare, ma usare con saggio criterio, e alla sua azione terapeutica, per persuadersi che il metodo endovenoso, senza nuove luminose prove, non è da accogliersi per ora nella terapia della sifilide, se non forse come metodo eccezionale, non immune però da severe critiche d'ordine patologico, biochimico, tecnico e terapeutico.

Ad altre non poche osservazioni mi condurrebbe l'argomento che ho appena toccato, sia rispetto alla tecnica come ad altri punti; riservandomi di potere fra breve meglio illustrarlo, mi limito ad affermare, che da un esame sereno ed obbiettivo, frutto d'una lunga pratica, le iniezioni ipodermiche, o più esattamente intramuscolari di sublimato corrosivo colla vasellina liquida, sono da preferirsi ad ogni altro processo, poichè presentano i pregi di tutti gli altri senza averne i difetti. Quando questo concetto trovasse accoglienza, cadrebbero tante discussioni, tante proposte di nuove formule, di nuovi preparati, e tante opposizioni; e così il metodo ipodermico divulgato dallo Scarenzio si mostrerebbe viepiù di una incontestabile necessità nella pratica quotidiana da doversi riconoscere da tutti come il *metodo classico* per eccellenza, e perciò maggiormente rifulgerebbe l'opera feconda, perseverante di Lui, che primo seppe dare vita ed impulso al più grande progresso moderno della terapia antisifilitica.

Siena, 29 febbraio 1904.

LA SYPHILIS BINARIA

par le **Doct. BENJAMIN TARNOWSKY**

Professeur émerite à l'Académie de Médecine de St. Pétersbourg.

La majorité des auteurs du XVI siècle qui traitèrent de la Syphilis dans leurs écrits, tels que Vidus Vidius, Brassavola, G. Fallopius, Mercurialis et d'autres, prétendent que cette maladie qui sévit au commencement du siècle sous des formes très graves, à marche rapide, s'amenda considérablement vers la fin du même siècle et diminua d'intensité.

Ce fut surtout Alexandre Trajan Pétronius (1565), médecin du pape Grégoire XIII, qui insista sur l'atténuation graduelle de la Syphilis. Il expliquait ce fait par ce que le virus syphilitique, se transmettant de génération en génération, s'assimilait en partie dans l'organisme humain et perdait de son énergie première et par cela même cessait d'agir d'une façon aussi violente que le virus initial au début de l'apparition de la Syphilis au commencement du XVI siècle.

Ce point de vue fut également partagé par Ambroise Paré, Astruc et d'autres, et de nos jours par Diday qui admettaient aussi l'atténuation du virus grâce à sa transmission d'un individu à l'autre.

Cependant cette opinion qui considère le passage du virus d'un organisme à l'autre comme cause de son atténuation, ne saurait être acceptée, dit le professeur Finger (1), par la bonne raison, que de nos jours encore l'on rencontre des infections excessivement graves et malignes, à marche rapide — *syphilis maligna.*

---

(1) Prof. FINGER, Ueber die Nachkommenschaft der Hereditärsyphilitischen, Wien, 1900, pag. 31.

Le virus a donc conservé toute sa puissance, mais l'organisme humain est peut-être devenu moins sensible, puisque les formes syphilitiques très graves s'observent en effet de moins en moins fréquemment. Si quelque chose a donc changé, c'est plutôt la receptivité de l'organisme mais non l'énergie du virus.

Pétronius attira en outre l'attention des observateurs sur le fait suivant : toutes les fois que la syphilis atteint des hommes dont la génération ascendante est exempte de syphilis — cette dernière prend une forme grave ; au contraire, si la syphilis se propage dans un peuple parmi lequel elle sévit depuis longtemps, elle prend des formes de plus en plus bénignes.

Cette indication sur l'action modératrice de l'influence morbide dans les cas d'une nouvelle infection syphilitique — action héritée par les descendants — a servi de base à la théorie de l'affaiblissement progressif de la syphilis dans ses manifestations, au fur et à mesure de la syphilisation des peuples.

L'opinion de Pétronius semblait trouver une confirmation apparente dans l'histoire des épidémies qui sévirent après le xv siècle, ainsi que dans les cas d'une introduction plus tardive de la syphilis parmi les peuples qui en étaient resté indemnes, tels que par exemple les tribus indiennes, et certaines peuplades résidantes en Russie.

L'application de cette thèse générale a trouvé plus tard son expression dans la doctrine de l'immunité héréditaire transmise par les parents syphilitiques à leurs enfants. Profeta a indiqué la confirmation probante d'une semblable immunité chez des mères syphilitiques affectées de symptomes de la période contagieuse, et qui cependant mettaient au monde des enfants indemnes de manifestations morbides, et que ces mères allaitaient sans les infecter.

« La syphilis ne récidive jamais », avait jadis proclamé Ricord; et voilà que Profeta avec sa nouvelle doctrine sur l'immunité héréditaire venait encore augmenter le point de vue optimiste sur l'influence et la propagation ultérieure de la syphilis.

Les observations de syphilis abortive chez les descendants de parents syphilitiques vinrent encore confirmer la thèse de l'immunité.

Nous avons conservé jusqu'à présent notre première observation sur ce sujet, notée en 1868. Malgré sa brièveté nous l'avons souvent mentionnée à nos cours tenus à l'Académie de Médecine. La conclusion que j'en tirais me fut suggérée par le malade lui même.

Un homme de 36 ans, robuste et bien constitué, vint nous consulter en avril 1868; il accusait une ulcération aux parties génitales, ulcération des plus caractéristiques pour l'érosion chancreuse, avec induration très accusée du fond, et engorgement bilatéral des ganglions inguinaux.

Le malade nous déclara que la femme qui l'avait infecté venait d'être admise à l'hôpital de Kalinkine où j'avais précisément un service. La femme en question présentait des phénomènes récents d'une poussée première et entre autres de nombreuses plaques muqueuses aux parties génitales.

Il était donc incontestable que notre client venait d'être contaminé de la syphilis et qu'il fallait s'attendre à un traitement de longue durée. Mais notre malade s'y opposa formellement et refusa de prendre les pilules de sublimé que nous lui prescrivimes. Il nous dit n'avoir eu pendant 20 ans des rapports qu'avec des prostituées; entre temps il avait eu plusieurs fois des ulcérations de même nature, qui avaient toujours guéri sans conséquences aucunes. Du reste, ajoutait-il, il ne pouvait être infecté à nouveau, puisque son père avait eu la syphilis, et qu'il était né ultérieurement à cette infection.

Mon client était fermement convaincu de son invulnérabilité quant à la syphilis, et son père lui en avait parlé dans sa toute première jeunesse; plus tard il avait eu maintes occasions de se convaincre de l'impunité de ses relations avec des femmes syphilitiques. Il était le troisième enfant dans sa famille, les deux premiers ayant succombé en bas âge.

Notre malade expliquait la durée relativement longue de son ulcération actuelle, ainsi que l'engorgement considérable des ganglions inguinaux par le fait qu'ayant déjà une ulcération il avait continué à avoir des rapports sexuels et irrité ainsi la surface érodée.

Nous nous vimes donc obligés d'attendre les phénomènes

consécutifs, en prescrivant au malade un simple pansement au vin aromatique.

Quinze jours plus tard l'érosion guérit en laissant une cicatrice indurée. Au bout de 2 mois l'induration était à peine perceptible au toucher et disparut complétement vers la fin du troisième mois; les ganglions inguinaux se résorbèrent également.

Nous eûmes l'occasion d'observer ce malade pendant deux ans encore, après quoi il quitta St. Pétersbourg et nous le perdîmes de vue.

Tout récemment nous apprimes qu'il était mort à l'age de 56 ans d'un cancer à la langue.

L'absence des phénomènes consécutifs à une induration syphilitique primaire incontestable chez ce malade qui ne suivit aucun traitement specifique, contredisait d'une manière si éclatante la marche habituelle de la syphilis qu'elle nous laissa une impression inéffaçable. Depuis cette époque, toutes les fois que nous apprenions que les parents d'un malade présentant une induration syphilitique initiale avaient été atteints de la syphilis, nous attendions toujours que les phénomènes syphilitiques consécutifs se déclarassent avant d'instituer un traitement spécifique.

Grâce à cette précaution, nous pûmes observer chez nos malades syphilitiques héréditaires ayant acquis la syphilis à nouveau, la marche de la maladie en dehors de l'influence du traitement spécifique, du moins dans la phase initiale de la maladie acquise. Cette façon d'agir nous donna l'occasion d'observer les formes atypiques de la syphilis binaire.

Plus tard nous eûmes l'occasion de voir mainte fois de semblables cas de syphilis limitée exclusivement aux phénomènes initiaux.

Nous avons publié en russe quelques-unes de nos observations les plus probantes, sur les formes atypiques de la syphilis.

De plus, il nous est arrivé de rencontrer des individus nés de parents sains, rester en apparence du moins absolument refractaires à l'infection syphilitique. En même temps nous avons noté fréquemment chez la seconde génération des formes légères de syphilis, syphilis benigne (1) dans toute l'acceptation du mot.

---

(1) Tarnowsky B., Formes atypiques de la syphilis. Kcharkow, 1901.

Des observations analogues ont également été faites par mon défunt ami et assistant le doct. Maïew, par le doct. Molodenkoff et plus tard par Hutchinson, Neisser, Paul et d'autres (1).

Par conséquent, d'une part — immunité complète contre une nouvelle infection des individus ayant déjà eu la syphilis; de l'autre — immunité relative, atténuation progressive de la maladie dans les générations descendantes des familles syphilitiques. Toutes ces conditions réunies doivent incontestablement mener à l'affaiblissement et à la déchéance de la syphilis à mesure de la syphilisation d'un peuple.

C'est par des considération semblables, bien certainement que l'on réussit à expliquer le point de vue optimiste sur la décroissance de la syphilis, exprimé par Spencer, ainsi que par quelques médecins anglais, surtout par les champions de l'abolitionisme.

Malheureusement la réalité est loin d'être aussi favorable. Déjà certains contemporains de Pétronius repoussaient son assertion relativement à l'atténuation, à l'extinction croissante de la syphilis dans l'espèce humaine: « Nisi Deus opt. max. sua clementia ipse exstinguat, aut effrenem hominum libidinem temperat, nunquam extinctum iri, sed fore humano generi comitem et immortalem crediderium », écrivait Fernel dans son traité intitulé: « De luis venereae curatione perfectissima liber » (2).

Au XVIII siècle lorsque la conviction de décroissance graduelle de la syphilis fut le plus en vogue, il se trouva un observateur de talent qui emit des opinions absolument contraires. Ce fut A. N. R. Sanchez (3).

---

(1) v. FINGER I., pag. 32 et les suivantes.

(2) v. Aphrodisianus Grunner, pag. 143.

(3) Ouvrages de A. N. R. SANCHEZ, publiés en français: Dissertation sur l'origine de la maladie vénérienne, Paris 1752; Examen historique sur l'apparition de la maladie vénérienne en Europe, Lisbone, 1774; Observations sur les maladies vénériennes, publiées à Paris par Audry, 1785.

Tous ces ouvrages constituent une rareté bibliographique; nous nous sommes servi des traductions allemandes: Des Herrn A. N. R. Sanchez medicinische Schriften, Nürenberg, 1788. Traduction avec préface du dr., G. Hoffmann, pag. 44 et les suivantes.

Sanchez a noté d'une part les nombreux signes de dégénérescence dûs à la syphilis des parents, et de l'autre, la marche particulière que suit la syphilis acquise chez les descendants des syphilitiques, et qui se traduit d'après son avis surtout par l'altération des organes internes, et notamment par un trouble latent et beaucoup plus grave que la manifestation de la maladie sur la peau et les muqueuses.

Sanchez fut le premier qui prévit les formes atypiques de la syphilis.

L'étude des premières et secondes générations syphilitiques nous a démontrée que l'immunité héréditaire de la séconde génération n'est que temporaire et qu'elle ne persiste pendant toute la vie, que dans les cas exceptionellement rares.

La marche de la syphilis acquise par la seconde génération syphilitique à montré une série de déviations propres à cette forme syphilitique, à laquelle nous nous permettons de donner le nom de *syphilis binaria,* pour la distinguer de la syphilis acquise pure et de la syphilis héréditaire.

En effet, dans les cas semblables, il ne peut être question ni de réinfection, ni de superinfection; à ce point de vue, nous nous rallions complétement à l'avis des bactériologistes qui prétendent que l'immunité ne signifie pas « infection », c'est à dire que celui qui possède une immunité acquise par hérédité ne peut être consideré comme étant infecté par la syphilis ; par conséquent s'il contracte la syphilis, elle ne peut être attribuée ni à une réinfection ni à une superinfection. Dans ces cas, l'individu subit une double influence : au début, dans l'utérus de la mère il subit l'action des toxines syphilitiques qui lui communiquent une certaine immunité; dans la suite, après la naissance, lorsque l'influence des toxines s'est atténuée, l'immunité cesse ; si à ce moment une nouvelle infection syphilitique survient, elle détermine les phénomènes de la syphilis acquise.

L'observation prolongée de toute une série de cas de syphilis binaria nous a prouvé que cette dernière offre des déviations typiques dans sa marche, comparativement au cours habituel que suit la syphilis acquise pure, et la syphilis héréditaire.

Les formes les plus accusée de ces déviations peuvent être rangées sous les rubriques suivantes :

1° *Syphilis binaria abortiva.* L'infection syphilitique se manifeste après la première incubation de durée normale et se traduit par le développement de l'induration initiale caractéristique accompagnée d'altération des ganglions lymphatiques les plus proches.

Après un traitement local, quelquefois même sans aucune médication, l'ulcération première guérit, l'induration se resorbe lentement, les adénites diminuent et le malade se rétablit complètement sans qu'on puisse observer pendant des dizaines d'années aucuns phénomènes syphilitiques consecutifs.

2° *Syphilis binaria benigna*, constitue la seconde forme; c'est une syphilis légère dans toute l'acception du mot — syphilis levis.

Généralement la première période d'incubation est suivie par la formation d'une induration initiale syphilitique avec son adénite concomitante.

Les phénomènes initiaux s'écoulent relativement vite sans traitement aucun, soit après un traitement mercuriel. Ensuite survient la seconde période d'incubation, parfois très longue, suivie d'une première poussée faiblement accusée pour la plupart, et qui termine la maladie.

Dans d'autres cas, les phénomènes de la période condylomateuse récidivent encore une ou deux fois au plus, après quoi le malade reste libre de toute manifestation syphilitique ultérieure. Des dizaines d'années s'écoulent pendant lesquelles le malade est indemne de syphilis.

3° *Syphilis binaria atypica* proprie sic dicta. Cette forme se révèle par une succession irrégulière de manifestations morbides, anomalies de la marche, déviations du type habituel de la syphilis acquise selon le schéma adopté de cette affection.

Dans toutes les modifications de la marche typique ainsi que des différentes manifestations morbides, la syphilis binaria peut être ou bien relativement légère ou bien au contraire très grave, tant par sa forme que par sa localisation; elle peut par exemple occasionner des gommes, déterminer des lésions du système nerveux central, affecter les organes de la circulation sanguine, etc.

Ces quelques formes de la syphilis binaria que nous venons de citer, et qui présentent des déviations accusées de la marche habituelle de la syphilis acquise sont certes loin d'épuiser toutes

les anomalies que peuvent se rencontrer au cours de la syphilis acquise chez les descendants des syphilitiques. Nous énumérons seulement celles que nous avons observé jusqu'à ce jour. Les études ultérieures dans cette direction nous ferons connaître sans nul doute une nouvelle série de types et de particularités caractérisant la syphilis binaire.

Ainsi, après la lecture de notre rapport à la séance du Congrès international de Médecine, le 4 août 1900, mon ami le professeur Pellizzari se leva et nous fit la communication suivante:

J'ai eu l'occasion d'observer une dame infectée par son premier mari, dont elle eu plusieurs avortements, et mit au monde plusieurs enfants atteints de syphilis héréditaire. Ayant perdu son mari, elle épousa en secondes noces un homme absolument sain, un excellent ami à moi, dont elle eut trois fils. Ces trois garçons grandirent et atteignirent la puberté sans présenter aucun vestige de syphilis héréditaire.

Il y a environ dix ans, le second de ces fils contracta un chancre, qui par son aspect ressemblait à un chancre mou; il fut reconnu comme tel, puisqu'il ne fut pas suivi par aucun phénomène consécutif.

Ce jeune homme, se croyant parfaitement sûr de sa santé, voulut se marier. Mais comme de temps en temps il éprouvait des douleurs articulaires attribuées au rhumatisme, on l'envoya prendre des bains chauds. Après les bains un groupe de tubercules se declara dans le dos. Son frère qui était médecin, ayant trouvé l'éruption suspecte, nous envoya le malade. Nous constatames des tubercules syphilitiques et le succès du traitement mercuriel confirma notre diagnostic.

Dernièrement le frère de ce malade, le médecin, vint nous consulter au sujet d'une petite érosion, grande comme une lentille siegeant au feuillet interne du prépuce.

L'érosion n'avait que 48 heures de date; le malade nous pria de l'exciser. Se croyant plus ou moins garanti de la syphilis grâce à la maladie de sa mère, pour cette fois cependant, son érosion lui inspirait des craintes, car la femme avec laquelle il avait eu des rapports avait infecté plusieurs de ses amis.

Malgré l'excision que nous fimes, au bout du second et du

troisième jour de nouvelles érosions apparurent, non loin de la première. Nous conseillames au malade de temporiser.

A quelque temps de là, de nouvelles érosions se formèrent et prirent l'aspect d'érosions chancreuses, les ganglions inguinaux s'engorgèrent légèrement. Mais depuis cette époque aucune nouvelle manifestation ne fut constatée chez le malade bien que nous l'ayons souvent examiné avec attention. Néanmoins, malgré l'absence de tous phénomènes extérieurs, le malade se mit à dépérir, a s'étioler, à maigrir d'une façon si inquiétante que je me décidais à le soigner sérieusement, et ce ne fut qu'un traitement mercuriel qui rétablit sa santé.

La première des observations du professeur Pellizzari — gommes cutanées évoluant immédiatement après le phénomène initial — se rapproche des formes atypiques de la syphilis binaria que nous avons observées et décrites maintes fois.

Quant au second cas du professeur Pellizzari — tout en appartenant à la même categorie — l'induration initiale n'est pas suivie par les manifestations habituelles de la première poussée, le processus morbide se traduisant sans phase intermédiaire par des modifications de la nutrition et de la circulation — ce cas présente un exemple assez rare et encore peu étudié des formes atypiques de la syphilis.

Mais il ne faudrait pas déduire de ce qui précède, que la syphilis binaria offre *toujours* des déviations dans la marche habituelle de la syphilis acquise. Bien au contraire: la majorité des cas de syphilis binaria ne diffère guère de l'évolution moyenne d'une syphilis acquise. Elle ne se distingue pas davantage par l'époque à laquelle se manifestent les phénomènes, ni par l'ordre dans lequel ils se suivent, ni par leur caractère même.

Bref, dans la majorité des cas, lorsque des individus nés de père ou de mère syphilitiques contractent la syphilis, ils ne présentent pas au cours de leur maladie des particularités manifestes qui permettent de les distinguer sans faute de ceux qui contractent la syphilis étant préablement sains.

Certes, le nombre de mes observations personnelles n'est pas assez suffisant pour en tirer des conclusions absolues quant à la fréquence des modifications dans la marche habituelle de la sy-

philis binaire. Une déduction d'une certaine importance s'impose néanmoins:

En observant la syphilis acquise chez la seconde génération syphilitique, l'on voit souvent la maladie prendre une marche *sui generis* distincte de la marche habituelle et aboutir tantôt en syphilis grave, tantôt en syphilis bénigne, tant par sa forme que par sa localisation.

Toutes les fois que nous avons observé ces déviations, nous avons pû les ranger sous l'une des rubriques de la syphilis binaria que nous avons mentionnées.

Jusqu'à ce jour, l'on ne saurait affirmer, qu'en général la syphilis binaria soit plus bénigne que la syphilis acquise ordinaire. Du reste, cette forme est encore trop peu étudiée. Peut-être que les cas où la syphilis binaria prend une forme abortive au début, et donne par la suite des manifestations graves au point de vue de la nutrition, comme dans l'observation du professeur Pellizzari; — peut-être ces cas sont ils plus fréquents qu'on ne le croit. Toujours est il que jusqu'à l'heure qu'il est, on n'en a pas assez tenu compte, ou bien encore ces cas ont il été mal interprétés.

Si l'étude de la syphilis acquise par la descendance des syphilitiques ne donne pas le droit de conclure en faveur de l'atténuation de la maladie par transmission héréditaire de l'immunitée, du moins cette étude nous démontre-t-elle l'action que la syphilis binaire exerce sur la descendance de ceux qui l'ont contractée. Je me permets de citer quelques chiffres à l'appui:

Sur 10 cas de syphilis binaria, 6 de nos clients s'étaient mariés. Il en était resulté 30 grossesses, dont: avortements, mort-nés et morts avant l'âge de 2 ans au total de 18, c'est à dire 60 °/₀.

Par contre, dans les familles de la première génération syphilitique pure (syphilis acquise par des parents bien portants) sur 169 grossesses il y eut 80 produits morts avant l'âge de 17 ans, ce qui fait 47,3 °/₀.

Donc, dans le cas de syphilis binaria, il y a un éxcédant de 13 °/₀ de produits qui périssent comparativement aux cas de syphilis acquise pure. De plus, la mortalité de la descendance de ces derniers est calculée jusqu'à l'âge de 17 ans.

Dans la seconde génération, sur 103 produits, il y eut 53 en-

fants accusant des symptômes de l'hérédosyphilis et des dystrophies, ce qui équivaut à 51,4 %.

Sur 13 produits issus de parents atteints de syphilis binaria, 8 enfants frappés de l'hérédosyphilis et de dystrophies, donc 61,5 %.

Il résulte de cette confrontation, que la syphilis binaria exerce sur sa descendance jusqu'à la troixième génération une action plus défavorable que la syphilis acquise pure des parents sur ses enfants — seconde génération.

On croit volontiers que la syphilis acquise de la seconde générations d'une famille syphilitique se manifeste par des accidents plus anodins, et que les formes syphilitiques moins graves des parents doivent forcément avoir un retentissement plus faible sur leur descendance.

Malheureusement les faits prouvent plutôt le contraire. Il est vrai que la syphilis acquise par la seconde génération se traduit quelquefois par des manifestations assez légères — tout en produisant également de très graves — mais ce n'est pas la gravité des accidants plus ou moins grands qui est en cause; ce qui est bien plus important c'est la déviation de la marche typique qu'accuse le plus souvent la syphilis binaria, comparativement à la marche régulière de la syphilis acquise pure. Du reste, que les manifestations de la syphilis binaria soient légères, ou graves, elle exerce toujours un retentissement beaucoup plus funeste sur la descendance la plus proche.

La seconde génération pure ne transmet pas la syphilis héréditaire à la troisième génération, tandis que cette dernière hérite de la syphilis binaria des ascendants.

Ce fait seul suffit pour démontrer le désavantage de la syphilis binaria au point de vue de la descendance.

A l'égal des autres affections constitutionnelles graves et de longue durée, la syphilis diminue la vitalité latente d'un organisme, déprime sa puissance procréative — transmissible des parents à l'embryon. L'organisme étant déjà affaibli, il est évident qu'une nouvelle infection l'affaiblira encore davantage, et que la seconde génération dont la faculté procréative est déjà diminuée, donnera grâce à la syphilis binaria des parents une troixième génération débile, malingre et peu résistante.

L'influence funeste qu'exerce la syphilis binaria sur la descendance de ceux qui en sont atteints, même malgré les conditions les plus favorables à l'existence, est une des causes principales de l'extinction rapide de la population dans les endroits où sévit la syphilis endémique, comme par exemple parmi quelques peuplades habitant les confins de la Russie, dans les cas où la syphilis pénètre dans des contrées lointaines où elle était inconnue.

Dans les villes la syphilis binaria doit nécessairement s'observer plus rarement que parmi la population rurale.

Dans nos observations personnelles, la syphilis binaria fut notée chez 10 % de tous les représentants vivants de la seconde génération.

Dans la population rurale, où par suite de l'indigence, de l'entassement dans les demeures et l'ignorance, la syphilis binaria se propage surtout par voie extragenitale, la syphilis binaria s'observe beaucoup plus souvent.

L'influence défavorable exercée sur la descendance des syphilitiques progresse d'une façon continue grâce à des infections nouvelles; lorsqu'il y a une endémie rurale de syphilis il s'en suit une diminution notable dans les forces procréatrices, ce qui contribue à la décroissance de la population. L'influence néfaste de la diathèse active l'apparition des phénomènes parahérédosyphilitiques sous forme de dystrophies graves, et contribue par cela même à la dégénérescence de la population.

Dans une localité ecartée, pour peu qu'une peuplade soit indolente et ennemie du déplacement elle peut disparaître graduellement, grâce à la diminution des naissances par suite de la fréquence des avortements, des mort-nés et de la mortalité infantile et aussi par le nombre toujours grandissant des dégénérés incapables d'engendrer.

St. Pétersbourg, le 28 février 1904.

SOPRA ALCUNI PELI ANOMALI

per **S. GIOVANNINI.**

Anni sono mi venne fatto d'osservare un caso singolare. Si trattava d'un giovane che nella barba presentava qua e là dei peli differenti dagli altri per diversi caratteri, e sopratutto per la loro più o meno notevole grossezza; attorno ai maggiori formavansi noduli e pustule analoghe a quelle della comune sicosi. All'esame microscopico, questi peli si rivelarono stranamente deformi per profonde ed irregolari scanalature della loro superficie, e per certi vani, differenti da quello midollare comune, che ne percorrevano l'interno (1). Più tardi anche il Mibelli rinvenne attorno a chiazze di alopecia areata, che un uomo aveva ai lati del mento, dei peli grossi oltre il comune; e allo studio che ne fece, mentre uno risultò del tipo di quelli da me descritti, dei restanti, parte presentava anomalie delle guaine radicali, e parte una cavità midollare di non comune ampiezza (2). Nel frattempo mi fu dato di poter studiare cinque altri di sì fatti rari peli anomali. Me li fornì, conservati in alcool, un uomo già in età virile e con barba mediocremente folta di color castano scuro, che in un periodo di circa otto anni se li era veduti spuntare al lato destro del mento, da uno stesso follicolo o tutto al più da due. In genere, codesti peli apparivano ad intervalli irregolari di mesi, s'accrescevano molto lentamente, e raggiunta una lunghezza varia, che però non oltrepassò mai mezzo centimetro, si mantenevano stazionari. Si distin-

---

(1) GIOVANNINI S., Sullo sviluppo normale e sopra alcune alterazioni dei peli umani. — *Atti della R. Accademia Medica di Roma*, 1887, Vol. III, Serie 2ª, pag. 183.

(2) MIBELLI V., Di alcuni peli deformi osservati in un caso di alopecia areata della barba. -- *Giorn. ital. delle mal. della pelle*, 1890, pag. 231.

guevano dai restanti, non solo per la loro grossezza, ma anche per il loro colore nero carbone e per la loro ruvidezza e fragilità. Non s'accompagnavano ad alterazione alcuna della cute circostante, e neanche a molestie, eccezione fatta da un lievissimo senso di prurito. Ridotti in sezioni trasversali, e sottoposte queste a conveniente colorazione, ecco quanto risultò all'esame microscopico che se ne fece.

Uno di questi peli, del diametro di 350 μ, presenta una sezione di forma allungata, che nel suo complesso talora accostasi a quella di un quadrilatero e tal altra a quella d'un pentagono. Il contorno ne è assai irregolare per prominenze e depressioni, e le irregolarità variano anche da una sezione a un'altra. Tanto la cuticola, d'uno spessore circa due volte maggiore dell'ordinario, quanto la corteccia, non risultano alterate riguardo a struttura; in quest'ultima, però, sorprende l'esistenza di tre distinte cavità. Una di esse, di forma rotondeggiante e del diametro di 35 μ, si mantiene solo per breve tratto alla parte inferiore del pelo, è in parte ingombra d'una sostanza d'apparenza cornea, e rappresenta evidentemente un comune canale midollare; e appunto come questo, confina direttamente colla corteccia, la quale per un certo tratto all'intorno, mentre va alquanto colorandosi, si presenta pure meno compatta che non alla periferia. Le altre due cavità, del diametro ciascuna di 52 μ, e di forma ovale presso che regolare, si seguono per tutta la lunghezza del pelo; contengono dove una sostanza uniformemente colorita, senza struttura e di natura indefinibile, e dove tessuto corneo, in cui distinguonsi talfiata cellule fusate con traccia di nucleo. Diversamente dal caso precedente, la corteccia che le limita è rivestita tutto all'ingiro da una cuticola, che differisce da quella periferica solo per essere più sottile ed ineguale: e come alla periferia, così anche in loro vicinanza, la corteccia stessa va gradatamente addensandosi. Quindi, in questo pelo, s'aveva lo strano reperto d'un abbozzo di midolla accanto a due canali affatto anomali.

Un altro pelo, del diametro di 420 μ, presenta in sezione trasversa forma quasi di cuore, e mentre è rivestito all'esterno di regolare cuticola solo di poco più spessa della norma, è percorso nel suo interno da un canale midollare, qui rotondo e là ovale,

per lo più interamente vuoto e solo in alcuni tratti rivestito di un esile strato di sostanza cornea. Siccome un tale canale non risulta più ampio del comune, così l'aumento in grossezza, che si nota in questo pelo, avviene essenzialmente a spese della sua corteccia, che ha uno spessore circa due volte maggiore di quello d'un comune pelo della barba. In questo caso, però, solo alla periferia, e per una sottile zona del diametro di 18-52 μ, la corteccia appare compatta e scolorita come nei peli normali; invece, in tutto il resto della sua parte interna, vale a dire per la massima parte della sua estensione, presenta un aspetto affatto insolito. Risulta cioè formata di cellule ben colorate e distinte, di forma ovale, poligonale od affatto irregolare, e d'un notevole volume, misurando 12-24 μ in lunghezza e 7-15 in larghezza. I nuclei di tali cellule risiedono sempre entro uno spazio chiaro, regolarmente rotondo od ovale, di cui occupano ora il centro ora un lato: sono intensamente colorati e relativamente piccoli, sicchè si direbbe che il detto spazio sia il risultato del loro raggrinzamento. Taluno di codesti spazi presentasi pure privo affatto d'ogni traccia di nucleo. Tali cellule sono per lo più ricche di plasma, nel quale distinguonsi talora traccie della sostanza filare e granuli, ed hanno un contorno netto, regolare e spoglio affatto di ciglia. Ora, le cellule della corteccia normale mai appaiono così voluminose e distinte, e perciò in questo caso s'aveva senza dubbio a che fare con un'alterazione speciale.

I tre peli restanti hanno rispettivamente lo spessore di 420, 430, 945 μ. Uno di essi, mentre in un tratto presenta una sezione di forma irregolare, quasi di pentagono, con un lato più lungo degli altri, in un altro tratto assume forma di rene; reniformi sono pure le sezioni degli altri due peli. Ciò che essenzialmente distingue questi tre peli si è la straordinaria ampiezza del loro canale midollare, arrivando esso a ben 280, 300, 525 μ di diametro. Tale canale, che è continuo e che in sezione presentasi presso a poco della forma dei rispettivi peli, in alcuni punti è affatto vuoto: in altri punti, per contro, si trova occupato, dove interamente e dove in parte, da una specie di poltiglia, colorita o no, nella quale soltanto qua e là si riesce a distinguere cellule più o meno ben conservate. Alle volte il contenuto mi-

dollare è ridotto semplicemente ad uno straterello periferico o ad una specie di colonna centrale, con formazione in entrambi i casi d'esili setti. In un lato della midolla esistono poi numerosi microbi. La sostanza corticale, regolare quanto a struttura, risulta però sottile in proporzione della grossezza non comune degli interi peli, il suo spessore nella scanalatura di questi riducendosi talora ad un minimo di 17 μ. All'infuori del suo maggior spessore, proporzionale del resto al volume dei peli, nulla di notevole riguardo alla cuticola.

Tutti i sopradescritti peli, sebbene strappati colla pinzetta, non conservano traccia nè del bulbo nè del collo. Mancano pure delle guaine radicali, eccezione fatta dal primo d'essi, attorno cui rinvengonsi rari frammenti della porzione corneificata dalla guaina radicale interna. Non è raro, per contro, l'osservare in questo o quel punto della loro corteccia delle fenditure longitudinali, e anzi in quello d'essi descritto per secondo, le fenditure si fanno per un certo tratto quasi così numerose come nei nodi della tricoressi. Tutti, infine, contengono pigmento in quantità superiore alla norma, talfiata pure distribuito irregolarmente.

In sostanza, l'aumento di diametro in questi peli avveniva a spese della midolla o della corteccia, quando semplicemente deforme e quando alterata nella sua struttura.

DES INJECTIONS MERCURIELLES
DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par le **Prof. TROISFONTAINES**

Directeur de la Clinique des maladies cutanées et vénériennes à l'Université de Liège.

Je suis fort honoré d'avoir été appelé à apporter ici mon tribut d'hommages à l'éminent professeur Angelo Scarenzio.

La précieuse initiative du savant clinicien a été féconde. Sa méthode a victorieusement supporté l'épreuve du temps. Elle a été le point de départ d'une ère thérapeutique nouvelle, utile entre toutes.

Malgré les assauts, qui lui ont été livrés, l'injection de calomel reste notre suprême ressource dans les cas difficiles, lorsqu'il faut frapper vite et fort, faire donner notre vieille garde, comme je l'ai écrit ailleurs. Etudier d'une façon générale la question des injections mercurielles serait une tâche considérable et beaucoup trop vaste en égard au faible laps de temps, dont je dispose pour écrire ces lignes. Ce serait en outre faire un travail superflu, rapporter ou discuter des faits, que connaissent tous les syphiligraphes et jeter le trouble dans l'esprit de ceux, qui n'ont point sur ce sujet des connaissances réelles ou, mieux encore, une expérience personnelle sérieuse.

Je n'envisagerai donc cette vaste question que sous certains aspects, au point de vue pratique avant tout et ferai plutôt appel à mon expérience qu'à mon érudition.

Si chaque syphiligraphe en agissait ainsi, peut être l'accord se ferait il enfin sur le choix des composés hydrargyriques d'une valeur réellement supérieure aux autres, peut être cesserait on de chercher, sans méthode, la pierre philosophale : la préparation active, indolore, inoffensive, qui, ayant toutes les vertus du calomel, n'aurait aucun de ses inconvénients.

Ceci dit, je commence par me ranger du côté de Barthélemy, de Leredde, de ceux qui estiment qu'une préparation mercurielle vaut surtout par sa teneur en métal. Cela limite déjà, dans une certaine mesure, le choix à faire entre les différents sels utilisés par voie hypodermique. Si une préparation hydrargyrique est d'autant plus utile qu'elle est plus riche en mercure, je pense cependant que certains sels peuvent plus facilement que d'autres se dissocier au sein de nos tissus et que, peut être, ils ont ainsi une action particulièrement rapide et énergique.

Le mercure et ses composés peuvent être introduits dans l'organisme par voie hypodermique ou être projetés directement dans la circulation par voie intra-veineuse.

Lang, on se le rappelle, a conseillé les injections paraveineuses, récemment on a préconisé l'introduction du médicament dans la trachée, on a eu recours aux injections dans le voisinage immédiat de lésions cutanées rebelles. Cette dernière pratique, je n'en disconviens nullement, au contraire, a certainement des effets utiles, mais il ne saurait être question de la généraliser, une région quelconque ne se prêtant pas aux injections mercurielles répétées.

Dans certains cas il peut paraitre indiqué d'introduire directement la préparation hydrargyrique dans la cavité rachidienne, mais cette méthode n'est ni si facile à mettre en pratique, ni si inoffensive que peuvent le penser les protagonistes du procédé.

A la clinique de Liège le nettoyage de la peau se pratique par simple lavage avec un bourdonnet de gaze imprégné d'un mélange d'alcool ($^2/_3$) et d'éther ($^1/_3$); il donne les résultats les plus satisfaisants.

Une seule fois il s'y est produit un abcés véritable et à deux ou trois reprises seulement il s'est développé des collections amicrobiennes d'un liquide couleur chocolat.

Les seringues, sauf pour l'huile grise, sont en caoutchouc durci. Les aiguilles en platine iridié, longues de 6 à 8 centimètres, plongent dès le matin dans du lysol à 2 %; au moment de servir elles sont lavées à l'alcool éthéré. Avant de pousser le liquide dans les tissus on s'assure que l'aiguille n'est pas envahie par le sang.

Lorsqu'on la retire il importe d'exercer autour d'elle une compression convenable et prolongée pour empêcher tout reflux

du médicament vers l'exterieur. Sans cette précaution les injections mercurielles sont presque toujours suivies de douleurs persistantes, souvent de nodosités durables. On ne pratique jamais de massage. J'ai remarqué, comme bien d'autres médecins assurément, que certaines personnes n'arrivent pas à acquérir le tour de main nécessaire pour faire bien correctement une injection hypodermique quelle quelle soit.

Je crois que deux ou trois préparations mercurielles insolubles suffisent aux besoins de la pratique et, après des essais multiplies, je m'en tiens à l'emploi du salicylate, de l'huile grise (celle de Vigier presque exclusivement) et du calomel. Une dose de salicylate de 10 centigrammes par semaine me parait un minimun chez un adulte de poids moyen.

L'huile grise est mieux tolerée encore et amène bien plus exceptionnellement des douleurs véritables.

La dose de mercure administrée sous cette forme varie à la clinique de 6 à 10 centigrammes par semaine. La seringue employée pour les injections d'huile grise (à 40 °/₀) est celle Barthélemy ou celle, beaucoup plus solide, que j'ai fait construire et qui est graduée d'après la précédente.

L'huile grise n'a peut être pas de superiorité thérapeutique sur le salicylate, mais il faut surtout lui reprocher d'être d'une préparation délicate et de pouvoir donner facilement lieu à des erreurs de posologie. Il serait utile qu'au Congrès de Berlin on se mit d'accord sur le choix d'une bonne formule.

Le calomel est réservé pour les accidents graves ou rebelles, uniquement parcequ'il occasionne plus que les autres préparations insolubles des douleurs intensives. Celles ci se présentent cependant d'une façon très irrégulière et variant beaucoup d'intensité d'une fois à l'autre, même sur un sujet donné. Elles sont en général très supportables, elles peuvent manquer totalement; c'est ce que j'ai observé dix-neuf fois de suite chez un même individu.

On a pratiqué des injections de sels de mercure dissous dans une grande quantité de véhicule, celles de sublimé p. ex., dans du liquide physiologique. Cette façon de procéder me parait malaisée à mettre en pratique d'une façon habituelle. Quand chez un syphilitique je juge nécessaire de faire de l'hypodermoclyse, je le

tais sans changer le mode d'administration du mercure, adopté auparavant.

Lukasewicz a cherché à simplifier la méthode des injections solubles eu renforçant de beaucoup la dose de sublimé injectée en une fois, de façon à pouvoir espacer les injections de 6 à 7 jours au moins, tout en obtenant les mêmes résultats qu'au moyen d'injections quotidiennes.

Comme d'autres imitateurs j'ai utilisé le procédé dans quelques cas et il m'a paru susceptible de donner de bon résultats, tout en exposant cependant à des gingivites et à des entérites assez intenses.

En définitif les seules méthodes propres à être utilisées régulièrement restent les injections sous-cutanées et les injections intraveineuses.

Malgré l'autorité des savants qui ont préconisé ces dernières, malgré celle de Tommasoli qui voudrait en généraliser complètement l'emploi, il me parait impossible de l'imposer à tous nos syphilitiques.

Beaucoup d'entre eux ont des veines trop peu apparentes pour se prêter à une injection trans-cutanée.

De plus la piqure devant se faire sous les yeux du malade inspire bien plus d'appréhension qu'une autre faite dans la fesse et, pour ce motif, n'est point facilement acceptée, tout au moins d'une façon répétée.

Je ne puis que féliciter mon très estimé collègue Tommasoli d'avoir su l'imposer à des si nombreux patients.

Dans le cas où j'y ai recours j'emploie 1 à 2 centimètres cubes de la solution à 1 °/₀ de cyanure ou une même quantité de celle de biiodure à 1 ½ °/₀.

J'ai obtenu ainsi, après un petit nombre d'injections, des résultats assez marqués, pour pouvoir en revenir rapidement à une méthode plus simple d'administration du remède, à celles des injections ordinaires, p. ex.

Celles ci, les injections de sels solubles spécialement, constituent à mon avis le vrai mode de mercurialisation, celui qu'il faut préférer à tous les autres. Toutefois, comme chaque médaille à son revers, cette façon l'administrer l'hydrargyre a aussi ses in-

convénients. Si elle amène les douleurs un peu vive comme c'est le cas chez certains sujets, elle finit par être acceptée difficilement.

D'autre part elle oblige le médecin à intervenir chaque jour, partant elle accroit les frais de la maladie. Enfin, en forçant le patient à se rencontrer journellement avec le médecin, elle l'expose à la malignité publique et ce petit côté de la question a une importance réelle en dehors des grandes villes.

Pour ces motifs, on se voit donc obligé, la plupart du temps, de réserver presque exclusivement ce mode d'administration du mercure pour la pratique hospitalière. J'en use très largement à la Clinique universitaire de Liège. J'emploie souvent le cyanure en solution à 1 $^1/_2$ ou à 2 $^0/_0$ à la dose d'un centimètre cube par jour chez les adultes de constitution moyenne. J'abaisse la dose d'un tiers, quand apparaissent les premiers signes de gingivite.

Depuis quelque mois je prescris plus souvent le biiodure que le cyanure. Je l'ordonne comme Barthélemy: biiodure de mercure 30 centigr., iodure de sodium desséché poids égal, eau distillée 10 grammes. Un centimètre cube, dose injectée quotidiennement, renferme donc 3 centigr. de biiodure.

Parfois je porte cette dose à 4 ou à 5 centigr., mais au bout de très peu de jours, de 3 à 6 le plus souvent, il se produit déjà des phénomènes de gingivite assez intenses pour nécessiter le retour à des doses plus faibles ou même la suppression des piqures journalières. Soit dit en passant les sujets en traitement à l'hôpital ont souvent ici le gencives en fort mauvais état, dès avant toute tentative de mercurialisation.

Le biiodure produit fréquemment pendant quelques heures une douleur assez intense, mais introduit à une profondeur de 5 à 7 centimètres, c'est à dire presque toujours dans l'épaisseur des muscles, il ne determine ni inflammation ni infiltration nodulaire, dans la très grande majorité des cas.

Moins que le cyanure il offense les gencives et l'intestin.

Les injections huileuses, celles qui tiennent en suspension un composé insoluble, ont le très grand avantage de pouvoir être espacées de plusieurs jours, mais elles offrent le danger très réel de déterminer parfois des embolies. A la suite d'une injection de huile grise, faite en apparence avec les précautions voulues, j'ai pour

ma part vu se manifester un oedème pulmonaire bilateral, qui a mis la patiente à un doigt de la mort.

Pour ce motif j'estime qu'il faut réserver l'usage des véhicules huileux pour les préparations insolubles et renoncer par exemple à user d'huile biiodurée, le biiodure étant soluble dans l'eau.

Plus encore que les injections de sels solubles celles de préparations insolubles doivent se faire dans la moitié supérieure de la fesse. On évite plus sûrement ainsi les vaisseaux importants et les phénomènes réactionnels, s'ils se produisent, ont relativement peu d'inconvénient pour le patient.

La dose habituelle est de 5 à 15 centigr. par semaine au début du traitement; après deux ou trois injections il devient ordinairement possible ou de diminuer la dose initiale ou d'espacer les piqures.

Pour terminer cette rapide étude de ma pratique personnelle j'exprimerai le vif souhait de voir se vulgariser l'emploi des injections de mercure. Puissent elles cesser d'inspirer à beaucoup de médecins des craintes injustifiées; puissent celles de calomel être souvent utilisées dans le service de chirurgie pour assurer certains diagnostics difficiles, dans ceux de neurologie pour enrayer sinon guérir des tabes, des myelites, des paralysies générales trop hâtivement peut être déclaré incurables!

Pour ma part j'espère réussir à faire de mes élèves des partisans déterminés de la méthode de Scarenzio.

Que mon illustre Collègue veuille bien agréer aujourd'hui l'expression de mon admiration et de mon respect.

UEBER DIE BEHANDLUNG DES FLACHEN HAUTKREBSES
(Ulcus rodens)
mit ROENTGENBESTRAHLUNG

von **Prof. EDMUND LESSER**, in Berlin.

Nachdem zuerst von *Sjögren* (1) im Jahre 1900 ein Epitheliom am unteren Augenlid, welches seit 14 Jahren bestand durch Behandlung mit Röntgenstrahlen in 2 Monaten zur Heilung gebracht war, folgten bald weitere Berichte über Heilungen, die auf diese Weise erzielt waren, von *Sequeira*, *Lancashire*, *Exner* u. A.

Jch sah mich daher veranlasst, nach der Ausrüstung des ursprünglich nur für die Finsenbehandlung eingerichteten Universitäts-Institutes für Lichtbehandlung auch mit einem Röntgenapparate diese Methode bei den flachen Carcinomen ebenfalls in Anwendung zu ziehen.

Der erste zur Behandlung kommende Fall zeigte gleich einen ganz ungewöhnlich günstigen Verlauf und lasse ich die Hauptdaten der Krankengeschichte folgen :

Frau H. 75 J.

Auf der Stirn ein seit 5-6 Jahren bestehendes typisches Ulcus rodens von mehr als 5 Markstückgrösse ; die centralen Partien ulceriert.

20. V. 03. Bestrahlung.

10 Min. 15 ctm. Distance mittelweiche Röhre, 5-6 Amp. 2000 Unterbrechungen.

22. V. und 28. V. ebenso.

19. VI. Es ist völlige Heilung eingetreten, nur an einer Stelle des Randes bestehen noch einige warzenartige Excrescenzen.

12. X. 03. Die Heilung ist von Bestand geblieben, die Narbe glatt und weich. Wegen der noch bestehenden kleinen warzigen Erhebungen werden drei weitere Bestrahlungen vorgenommen.

---

(1) MÖLLER, *Bibl. Medic.*, D. II, Heft 8, p. 125.

Dieser Erfolg war in der That für mich ein ganz überraschender und die Ueberlegung, wie hier durch drei kurz dauernde Beeinflussungen ein jahrelang bestehender Krankheitsprocess in so kurzer Zeit zum Verschwinden gebracht werden kann, zeigt uns, wie gewaltige Kräfte in den Röntgenstrahlen zur Entfaltung kommen.

Jch habe noch weitere 8 Fälle behandelt, von welchen 7 ebenfalls einen sehr günstigen Verlauf zeigten.

Die Beobachtungszeit ist natürlich noch zu kurz, um sich über das etwaige Auftreten von Recidiven aussprechen zu können.

Nur ein Fall von einem zehnpfennigstückgrossen Ulcus rodens der Nasenspitze mit ziemlich tiefer Infiltration und tiefgehendem Zerfall (forme térébrante) war rebellisch und ist bis jetzt nach 18 Bestrahlungen zwar eine erhebliche Verkleinerung, aber noch nicht die Heilung erzielt worden. Es ist eben offenbar die grosse Oberflächlichkeit des Krankheitsprocesses in der Mehrzahl der Fälle von Ulcus rodens, welche für die Wirkung der Röntgenbestrahlung massgebend ist.

Und dieser Umstand erklärt es auch, weshalb bei den Carcinomen trotz einiger weniger ermutigenden Erfolge im ganzen genommen die Resultate noch ungünstige gewesen sind, jedenfalls so ungünstige, dass ich es nicht wagen möchte, bei einem noch mit auch nur einigen wenigen Chancen zu operirenden Carcinom die Röntgenbehandlung an Stelle der Operation vorzuschlagen.

Immerhin sind die beim Ulcus rodens gemachten Erfahrungen doch vielleicht ein Wegweiser, der uns endlich zu dem lange gesuchten Ziele der Heilung des Carcinoms führen könnte.

SIFILIDE, MERCURIO E MATRIMONIO

EPISODIO DI TERAPIA PREVENTIVA

studiato dal **Prof. ROBERTO CAMPANA.**

Oggi, per chi non voglia essere corrivo sostenitore di pure idee teoriche, è uopo convenire che, noi, nella *cura della sifilide, per tanto curiamo, per quanto possiamo arrivare a portare mercurio dove una manifestazione già esiste od incominci.* Il concetto della curabilità della sifilide, completamente, se viene provato ogni giorno più da nuovi fatti, non si basa però sui fatti obbiettivi rilevabili in poco tempo; cosicchè noi non abbiamo, in tutti i casi, i mezzi a nostra disposizione per ottenerla, e sicuramente ottenerla. E, d'altro canto, quale prova abbiamo di averla ottenuta? La latenza di manifestazioni caratteristiche, l'assenza di tumefazioni nodulari linfatiche, sono prove tali da assicurarne dal pericolo di nuove recidive? O, piuttosto, l'unica prova, si è quella di trovar confermata, per lunga serie di anni, l'assenza del processo sifilitico?

Premesso questo concetto, che io, come ho già pubblicato, nutro da lungo tempo, e con moltissimi, in pratica, io, da parecchi anni, se son consultato da persone che si avviano al matrimonio, oltre all'essere più rigoroso che non lo fossi stato prima al raccomandare tre anni di cura, avanti che si passi al matrimonio; voglio aggiunto anche questo: il far continuare la detta cura durante il matrimonio istesso, specialmente nei primi mesi di questo.

Tal metodo io soglio tenerlo da non poco e vedo di averne tratto dei buoni risultati.

Codesti risultati sono apparsi assai favorevoli in quei casi in cui, noi, non avendo potuto intervenire in tempo a consigliare

il ritardo del conseguimento del matrimonio, questo era avvenuto, e già si temevano gli effetti del primo inizio di una prole.

In questi casi, che cominciano ad essere parecchi, io mi son trovato con individui, che avevano da uno, da due anni, la sifilide, ed, uno, da due mesi le manifestazioni generali roseoliche e panadenopatiche della sifilide — e non s'erano curati o poco.

In essi ho fatto fare la solita cura delle iniezioni ipodermiche di sublimato e di calomelano: quelle prima per 20 a 30 volte, un centigramma per volta; queste una per settimana, nella dose da 5 a 10 centigr. per un periodo assai lungo, durante il quale è avvenuta la fecondazione. Dei quattro, che formano una osservazione mia piuttosto recente, tutti hanno dato prole sana; e nessun inconveniente si è verificato durante la gravidanza.

In tutti e quattro i casi si è avuta perfetta integrità della donna, anche da quei postumi di anemia notevole, adenopatie iperplastiche, cui sogliono andare ordinariamente incontro quelle donne, che, pur non presentando manifestazioni evidenti ordinarie della sifilide, hanno gli aborti caratteristici per la lue, e si presentano deperite molto nella nutrizione generale.

Queste quattro osservazioni, che non son molte, ma sono concludenti, perchè non si vede questo negli individui che procreino, a sifilide recente, di un anno o due, ma si vede, in donne di mariti nelle dette condizioni, l'aborto, la prole con manifestazioni sifilitiche recenti, condilomatose più di tutto, se non con gravi lesioni di organi interni e profondi. È una storia straziante di fenomeni da sifilide, ereditati in questo modo!

Dei casi appartenenti a sifilide di antica data io non fo conto, in questa pubblicazione; perchè, da essi, io non posso trarre una prova convincente che, ne' medesimi, abbiasi avuto prole non sifilitica, soltanto perchè hanno fatto la cura mercuriale in un periodo di tempo in cui è venuta la procreazione di un rappresentante della prole; perchè, questo effetto dinotante la sosta temporanea o la guarigione della sifilide nel genitore, può essere realmente avvenuto in questi, per quella fase naturale di ripristinazioni allo stato normale, che dopo molti anni di cura e di tempo, passati dal contagio sifilitico — può e deve, pei fatti noti, essersi verificato nell'organismo del genitore.

Di queste osservazioni ne avrei molte; ma esse, per me, come ho detto, non contano.

Queste osservazioni però non risolvono tutto il problema della immunizzazione etiologica, nella procreazione e nel periodo di vita endouterina, della prole; ma uno dei casi più frequenti, quello di evitare la trasmissione della sifilide paterna alla prole, trasmissione che rappresenta il solo caso di passaggio diretto della sifilide paterna alla prole medesima. Indirettamente vien diminuita anche la categoria delle trasmissioni mercè l'infezione della madre; perchè il costante uso del mercurio, nel marito, per lungo tempo, e i riguardi igienici, hanno fatto trionfare anche della possibilità di evitare la sifilide trasmessa dopo il concepimento.

Nei casi in cui mi sono avvalso di questa cura, io ho tenuto il seguente metodo:

Ho fatto eseguire da 20 a 40 iniezioni ipodermiche giornaliere con sublimato, di un centigramma; curando che, in un giorno della settimana, il marito sia iniettato di calomelano, 5 centigr. In alcune volte l'iniezione di calomelano è stata portata a 10 centigr.

Io ho piena fiducia negli effetti del calomelano, come antisifilitico; ma, qui, voglio esser sicuro che entri presto, nel sangue, e nella circolazione plasmatica, il mercurio necessario. Entrerebbe di sicuro col calomelano, ma più lentamente; però su di esso io confido, per veder conservato nei plasmi una certa dose di mercurio, che va a combattere le nuove manifestazioni sifilitiche, nel loro primo inizio.

Adunque continuazione della cura mercuriale, senza interruzione, su di un sifilitico che prenda moglie, ed attiva, come se si trattasse di forma grave di sifilide, se questa non dati da oltre due anni e non sia stata curata permanentemente.

Roma, 3 marzo 1904.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Cagliari

NOTE SUL GONOCOCCO

pel **Prof. U. MANTEGAZZA.**

Coltura del gonococco di una cowperite suppurata sopra agar comune senza siero.

Già fin dal 1892 il Wertheim (1) scriveva che il gonococco si sviluppa pure sull'agar semplice e glicerinato, sebbene meno bene che sul siero umano coagulato. Dell'osservazione del Wertheim nessuno, si può dire, tenne conto, benchè provenisse da persona così competente in materia: da tutti invece si ammise che il gonococco non potesse affatto vivere sui substrati comuni e che, perciò, lo si dovesse escludere ogniqualvolta si avesse in agar semplice una colonia qualunquessia.

Più tardi, contro l'opinione corrente sorse qualche voce isolata [Macé (2), Berdal (3), Sée (4), Busch (5)], ma questa, sia che gli autori stessi non la ritenessero di grande valore, sia che l'autorità dei medesimi non fosse tale da scuotere un fatto creduto dalla grande maggioranza indiscusso, cadde nel vuoto e non ebbe seguito.

Recentemente, nel 1900, il Thalmann (6) ritornò sull'argomento e, dopo una serie di tentativi di coltura su diversi substrati, stabilì che il gonococco può vivere sull'agar e nel brodo comune purchè acidi. A tale scopo egli preparò i substrati servendosi, per fissare la reazione, della fenolftaleina, colla quale determinò la neutralizzazione di soli $^3/_4$ della quantità totale del substrato. Così per l'altro quarto, rimasto acido, la reazione dell'agar o brodo ritorna leggermente acida. Secondo il Thalmann,

questi substrati, pure essendo favorevoli per il gonococco, non potrebbero reggere al confronto con quelli contenenti siero: soltanto per la facilità della preparazione possono essere assai utili nella pratica a scopo diagnostico. Chi vuol fare ricerche sulla biologia del gonococco deve ricorrere, sempre secondo l'A., ai mezzi con siero umano.

A risultati non del tutto identici giunse il Wildbolz (7) che si è occupato della biologia del gonococco nella clinica del Jadasshon. Prendendo occasione da alcune ricerche di Urbhan — il quale con una vecchia coltura di gonococco, offertagli dal Wildbolz stesso, potè avere trapianti in agar glicerinato senza siero — incominciò una serie di tentativi per chiarire un po' meglio perchè mai il gonococco si sviluppa sui comuni substrati. Prima di tutto si propose di vedere se è proprio vero, come da alcuni era stato detto, che il gonococco in certi casi vive sull'agar semplice perchè continua a vegetare nell'abbondante essudato portato dall'uretra sulla superficie dell'agar. Per fare questo trasportò il gonococco sopra agar e siero, facendo dei successivi trapianti ogni 2, 3 giorni, fino ad avere la 30ª, 40ª, 100ª generazione. Da tutte queste, fece quindi dei passaggi in agar comune, e vide che si hanno risultati positivi tanto dalle prime come dalle ultime, persino dalla 62ª, 83ª, 90ª e 100ª generazione: anzi, talvolta non viene nulla dalle prime mentre dalle più vecchie si hanno in agar semplice le più tipiche colture di gonococchi.

L'A. volle pure provare se mai il gonococco si adattasse meglio ai substrati poco favorevoli, com'è l'agar senza siero, facendolo passare sopra terreni progressivamente meno buoni pel suo sviluppo. Così preparò una serie di provette in cui il siero umano da $^1/_3$ su $^2/_3$ d'agar, era ridotto insensibilmente ad una quantità minima, $^1/_{60}$ della quantità normale. Innestandovi il gonococco, trovò che questo rimase in vita sempre rigoglioso anche quando il siero era, si può dire, mancante.

È importante rilevare che la reazione dei substrati comuni, in cui l'A. ebbe ripetutamente il gonococco, è sempre stata leggermente *alcalina*, come di norma.

Le colonie sopra l'agar semplice sono più piccole e stentate di quelle dell'agar e siero, si sviluppano più lentamente, possono

essere opache anzichè trasparenti, più presto presentano forme involutive e perdono la loro vitalità.

Riassumerò ora in breve il caso clinico da cui presi il materiale per coltivare il gonococco sull'agar comune.

M. F., d'anni 16, celibe, marinaio, di Cagliari. Nulla di importante vi è da notare nell'anamnesi remota. Si sa solo che il padre sofferse parecchie volte di blenorragia, la quale fu causa di ristringimenti uretrali, per cui fu operato per ben sette volte.

La blenorragia, che è la prima, rimonta ai primi di gennaio e sarebbe comparsa coi soliti sintomi acuti dopo parecchi giorni che il malato ebbe un rapporto sessuale in un postribolo di Barcellona.

Non fece alcuna cura locale, ma si limitò a prendere per bocca delle polveri diuretiche. Dopo 20 giorni circa dall'inizio, l'ammalato s'accorse che, mentre la secrezione uretrale purulenta andava diminuendo, sorgeva verso la radice del pene e lo scroto una tumefazione profonda e dolorosa tanto spontaneamente quanto alla pressione e nell'atto del mingere. A poco a poco il gonfiore aumentava, i dolori si esacerbavano, sopraggiungendo pure leggiera febbre specialmente alla sera.

Impossibilitato ormai a stare in piedi, si presentò alla Clinica dove fu ricoverato il 17 febbraio 1903.

Giovane normalmente costituito ed in buone condizioni di nutrizione. Nulla presenta di anormale all'infuori degli organi genitali.

All'esame obbiettivo si riscontra verso la parte bulbosa dell'uretra una tumefazione presso a poco del volume di un uovo di gallina, diretta dalla linea mediana verso destra, di consistenza dura, solida, alla periferia, molle, elastica e fluttuante sulla parte più convessa, poco distante dal rafe mediano. I limiti della tumefazione sono poco distinti e si confondono in avanti coll'uretra e suo corpo cavernoso, indietro nel perineo. La pelle che ricopre la regione malata è molto arrossata ed edematosa alla periferia: verso il centro è più tesa e di colorito tendente al cianotico. Vi è grande dolorabilità specialmente alla palpazione.

L'uretra presenta i margini del meato tumidi ed arrossati. Il secreto scarso è d'aspetto fibrinoso purulento, e costituito da numerosi leucociti polinucleati e da scarse cellule epiteliali larghe, piatte. I gonococchi, coi loro caratteri morfologici i più tipici, si trovano abbastanza numerosi tanto fuori che entro i leucociti.

Le urine sono torbide più nel primo che nel secondo bicchiere. In esse abbondano i fiocchi e straccetti, specialmente nel secondo bicchiere.

Non gravi sono i disturbi funzionali che accusa il malato. Esso si lagna soltanto di un dolore non molto intenso al passaggio dell'urina attraverso l'uretra bulbosa. Vi è pure leggiera frequenza d'urinare.

Febbre remittente con esacerbazioni serotine. Polso modificato in rapporto colla temperatura.

Dopo 3 giorni, visto che la fusione purulenta era ben avanzata, credetti opportuno d'intervenire svuotando l'ascesso. Prima però di inciderlo, estrassi con siringa Tursini una quantità di pus sufficiente per fare innesti in tubi di brodo, agar comune ed agar con sangue di coniglio (in quel momento non avevo a disposizione agar e siero umano).

Nello stesso tempo preparai parecchi vetrini per l'esame microscopico del pus. Praticata indi una larga incisione nell'ascesso ne fuoriuscì abbondante pus denso, giallo, con stracci di connettivo necrotico.

L'andamento successivo è stato favorevolissimo: con una medicatura semplicemente asettica (lavande con soluzione fisiologica) la cavità ascessuale presto si ridusse ed in una ventina di giorni circa la guarigione era completa.

Migliorata la cowperite, ritornò più forte l'uretrite, per la quale ricorsi alle iniezioni di protargolo ed alle instillazioni profonde di nitrato d'argento con siringa Guyon. In un paio di mesi anche l'uretrite era finita.

L'esame dei vetrini ha dato risultati positivi per i gonococchi: sebbene scarsi se ne trovarono di evidentissimi dentro i leucociti. Colla prova del Gram i gonococchi si scolorarono e nessun altro batterio rimase colorato in violetto.

Dei tubi innestati, quelli di brodo e di agar con sangue di coniglio rimasero sterili. Invece in due di agar semplice dopo 48 ore comparvero, specialmente alla periferia della striscia lasciata dal pus disteso sull'agar, numerose colonie puntiformi da prima quasi trasparenti e poi leggermente opache, lucide, rotonde. Esaminate al microscopio apparvero costituite da cocchi sfaccettati o rotondi, disposti a due o riuniti in ammassi, scolorantisi col Gram. Dovendo ammettere, in seguito a questi reperti, che si potesse trattare di gonococchi, feci al secondo giorno dei trapianti in agar e siero retroplacentare, in altro agar semplice ed in agar con siero di coniglio. In quest'ultimo substrato non venne nulla, nell'agar e siero si riprodusseto le colonie con tutti i caratteri di quelle dei gonococchi, nell'agar comune pure si sviluppò qualche colonia di gonococco, ma più stentata e rara. Nei trapianti successivi, fatti ogni tre giorni, il gonococco visse vitale fino alla terza generazione in agar semplice e fino alla sesta in agar e siero.

Non trascurai di esaminare microscopicamente ad ogni trapianto le colture vecchie non solo per accertarmi che vi era sempre lo stesso batterio, ma per riscontrare la comparsa delle forme degenerative che preannunziano l'estinzione del gonococco. Nelle colture in agar semplice già al secondo giorno dall'innesto e tanto più numerose dalla prima alla terza generazione, erano ben visibili masse di gonococchi granulosi, disgregati, non più colorantisi o quasi col liquido d'Erlich. Meno evidenti sempre trovai le forme degenerative nelle colonie in agar e siero.

Sebbene non avessi ragione di dubitare che le colonie sviluppatesi nei primi tubi di agar comune erano di gonococchi, volli tentare la prova decisiva dell'innesto nell'uomo, avendo a disposizione in Clinica un individuo, che si prestava volontariamente all'esperimento.

In un tubo in cui vi erano colonie di due giorni della terza generazione introdussi 4-5 cc. di brodo comune sterile e con ansa di platino rimestai la superficie dell'agar in modo da staccare tutte le colonie di gonococco per sospenderle nel brodo. Subito dopo con una comune siringa di vetro iniettai nella fossa navicolare del soggetto non più di 2-3 cc. di brodo torbido per gonococchi. Tenuto il liquido infettante a contatto della mucosa, per circa due minuti, lo lasciai poscia uscire dall'uretra. Naturalmente prima dell'esperimento mi assicurai che non vi fosse traccia di blenorragia nell'individuo in esame.

Già dopo 24 ore fluiva dal meato una scarsissima sierosità in cui cominciarono a distinguersi rari leucociti nel cui protoplasma si trovavano inclusi gonococchi.

Al secondo giorno l'ammalato avvertiva una sensazione di bruciore alla fossa navicolare e la sierosità coi gonococchi era aumentata.

Al terzo giorno si potè raccogliere una piccola goccia di pus nel quale i gonococchi erano assai numerosi, tanto fuori che dentro i leucociti.

Dimostrato così in modo sicuro che erano gonococchi vivi e vitali quelli introdotti nell'uretra, non tardai più oltre ad intervenire colla cura. Ricorsi al protargol alla dose solita da $^1/_2$ ad 1 $^0/_0$. L'uretrite, che non si diffuse mai alla parte posteriore, guarì completamente in due settimane, senza avere mai provocato al malato disturbi di sorta.

Già all'inizio delle ricerche, quando potei assicurarmi che il gonococco delle cowperite si era sviluppato sopra l'agar comune, volli fare dei tentativi di coltura sull'identico substrato con materiale dell'uretra dello stesso individuo malato. Anche in questo caso potei dimostrare qualche rara e stentata colonia che però una sol volta mi riuscì di trapiantare in altro substrato.

Brevi commenti faremo al caso clinico suesposto.

Stabilito indubbiamente che le colture avute in agar sono di gonococco, vediamo un po' se ci riesce di trovare la causa per cui nel nostro caso il gonococco visse e si sviluppò bene in un terreno poco propizio. Certo non può dipendere dalla reazione del terreno, perchè il nostro agar era leggermente alcalino come quello che si adopera per gli usi comuni. Per questo dovremmo stare col Wildbolz contro il Thalmann, il quale vuol spiegare il fatto fondandosi soltanto sull'acidità del substrato.

Dovremo ricercare la causa nella maggiore virulenza del gonococco? A questa domanda non è punto facile il rispondere, sol che si pensi che, in mancanza di animali recettivi pel gonococco, a noi non è permesso di fare sull'uomo su larga scala esperimenti comparativi di diversi gonococchi. Ciò nonostante, qualche criterio, forse, potremo avere giudicando dal modo con cui gonococchi

di diverse fonti si sviluppano sui terreni artificiali. Se sopra un identico mezzo un gonococco preso da una localizzazione qualunque vive meglio di quello di un'altra, saremmo autorizzati ad ammettere, fino ad un certo punto, che il primo è più virulento del secondo. Ricerche in questo senso sono state fatte dal Wassermann e dal Wildbolz: purtroppo i risultati sono tutt'affatto discordanti. Il Wassermann trovò che il gonococco di uretriti croniche si sviluppa molto meno rigogliosamente di quello delle uretriti acute, degenera più presto e si estingue rapidamente. Il Wildbolz invece in 8 casi di blenorragia cronica nell'uomo e nella donna ottenne delle colture così vitali che si conservarono per successivi trapianti fino alla 30ª e 40ª generazione. D'altra parte, all'infuori delle differenze eventuali tra forma acuta e cronica, egli constatò che da blenorragie apparentemente eguali, dal punto di vista clinico, il gonococco può non svilupparsi anche sui migliori substrati, oppure può vivere stentatamente od ottimamente a seconda dei casi senza una ragione plausibile.

E questi reperti sarebbero poi confermati, secondo il Wildbolz, dalla clinica la quale, come è noto, ha dimostrato che da localizzazioni croniche leggiere e circoscritte possono derivare forme ben più gravi, acute e diffuse nel passaggio del gonococco da un individuo ad un altro.

Come si vede, la questione della virulenza del gonococco è ben lungi dall'essere chiarita dalle ricerche dei due autori sopra citati. Nè, da parte mia, pretendo certo farle fare un passo avanti coi risultati dell'esame del caso mio. Solo in via di ipotesi non mi pare del tutto fuori di luogo il supporre che il gonococco dell'uretra, che ha vissuto tanto male nell'agar comune, deve essere diventato più virulento passando alla glandola del Cowper, dove si mantenne in condizioni tali di vitalità da potere vivere sull'agar molto meglio di quello dell'uretra.

*
* *

Il Wildbolz tenta pure d'interpretare sperimentalmente il fatto clinico della guarigione rapida di tutte le manifestazioni gonococciche che si presentano sotto forma di cavità ascessuali chiuse.

In alcune provette con siero e brodo innestò il gonococco e ve lo tenne nel termostato per molto tempo, finchè il liquido si è ridotto per l'evaporazione a poche gocce. Aggiungendo in seguito a codeste provette nuovo brodo con siero, e constatata la morte dei gonococchi primitivi, fece un secondo innesto di gonococchi vivi e vitali. Mentre in provette di controllo ebbe uno sviluppo rapido e normale, in quelle cariche di tossine gonococciche il nuovo batterio introdotto non ha trovato condizioni favorevoli pel suo sviluppo e rapidamente si estinse. Nello stesso modo che *in vitro* per la presenza di abbondanti sostanze tossiche, il gonococco non potè vivere tanto bene come nell'altro substrato senza prodotti di ricambio, così, dice l'A, deve succedere nel vivo. Accumulandosi nell'ascesso le tossine, l'agente patogeno è ostacolato nel suo ulteriore ciclo di sviluppo e facilmente muore.

Pure non contestando del tutto il valore di quest'esperimento, mi permetto di rilevare che le condizioni di vita del gonococco in una provetta e sui tessuti viventi sono troppo differenti perchè si possa equiparare il modo di sviluppo nell'uno e nell'altro ambiente. Senza considerare che nel vivo il gonococco trova per sè mezzi più confacenti per vivere che non in una provetta, come si fa a non tenere conto da un lato dell'influenza reciproca che elementi cellulari e batterii esercitano, e dall'altra della facilità con cui i prodotti tossici si eliminano per la via degli emuntorii naturali?

D'altra parte, se è vero che gli ascessi blenorragici generalmente guariscono presto per la morte sollecita del gonococco, sappiamo pure dalla clinica che il gonococco, anche nelle cavità chiuse, può campare vitale per anni ed anni, benchè subisca necessariamente gli effetti delle proprie tossine. Chi non sa, difatti, che i ginecologi, nelle frequenti operazioni di piosalpingiti, trovano nelle sacche purulente delle trombe il gonococco ancora in vita dopo anni che era chiuso in ambiente saturo di prodotti tossici? E quante volte non siamo chiamati a curare degli ascessi periuretrali che, non guariti bene la prima volta, recidivano per una causa occasionale qualunque anche dopo un tempo assai lungo?

Di più, non solo nelle cavità chiuse, ma nella compagine dei tessuti il gonococco può rimanere vivo per anni di seguito. Il Baermann (8) per esempio, il quale recentemente ha pubblicato un

lavoro sulla patogenesi delle epididimiti, riporta il caso di un individuo nel quale, dopo due anni dacchè aveva sofferto una epididimite doppia, vi erano ancora gonococchi vivi in un nodetto che passava quasi inosservato.

Il Loevenheim, citato dal Baermann, curò un tale in cui un trauma portato sopra un nodetto d'epididimite pregressa, diede occasione dopo sei anni ad un ritorno di una uretrite acuta gonococcica.

Anche nel caso mio, se veramente le tossine fossero state tanto nocive al gonococco, questo certo non si sarebbe sviluppato così bene nell'agar semplice e non avrebbe provocato una uretrite sperimentale.

In conclusione, pure non escludendo l'azione antagonista delle tossine, a me pare che, per interpretare l'esaurimento più o meno rapido del gonococco nel vivo, non si debba perdere mai di vista il terreno su cui esso vive ed i poteri naturali di difesa dell'organismo. Quando per lo sfruttamento delle risorse locali il gonococco non trova più alimento per sè stesso, o quando interviene rapida ed efficace la reazione locale o generale dell'organismo, è naturale che il germe infettante, indipendentemente affatto dall'azione delle proprie tossine, muoia e la malattia guarisca.

*
* *

Un'ultima breve considerazione voglio aggiungere prima di finire. Non avendo trovato traccia di piogeni comuni nel pus dell'ascesso glandolare, dovremo senz'altro ammettere che il gonococco fu la sola causa della suppurazione. Nè, io credo, potrà reggere la supposizione che i piogeni, pure essendo stati presenti all'inizio della cowperite, sarebbero morti prima che fossero fatte le ricerche, imperocchè, se realmente si fosse trattato d'infezione mista, avremmo dovuto constatare, se mai, prima di tutto la morte del gonococco, batterio tanto più delicato dei comuni piogeni. Del resto, che il gonococco da solo possa dar luogo a forme suppurative anche gravi, nessuno ormai dubita dopo le recenti ricerche sulle epididimiti suppurate blenorragiche. Il caso mio è uno di più che avvalora l'importanza del gonococco come germe piogeno capace di provocare ascessi.

PICCOLI ASCESSI ED ULCERAZIONI DELLA GUAINA DELLA VERGA DA GONOCOCCO SENZA URETRITE.

S. S., d'anni 20, celibe, marinaio di Grottammare. È figlio di padre ignoto, la madre è sana. Non sofferse mai blenorragia nè alcuna altra malattia degna di nota.

Ricorda di essere stato a donne pochi giorni avanti di accorgersi dei primi sintomi dell'attuale malattia. Ebbe rapporto sessuale una sola volta senza sforzo. La pelle della guaina della verga, all'atto del coito, era, secondo le affermazioni del malato, integra. Non vi erano segni di scabbia, specialmente agli organi genitali.

Le prime manifestazioni cominciarono al rafe mediano verso la metà della verga. La pelle divenne rossa, poco dolente e tumida. In pochi giorni si formarono piccoli rilievi pustolosi che presto si aprirono senza risolversi. Indi, a poco a poco, a livello delle pustole e più in su e lateralmente verso la pelle sana si formarono nodetti della grandezza di una piccola nocciuola, da prima duri, poi molli e dolenti. Tali nodetti presto si aprirono, trasformandosi in ulcerazioni che non avevano alcuna tendenza a cicatrizzare.

Visto che la malattia spontaneamente non volgeva alla guarigione, il malato decise di entrare in Clinica. Dall'inizio fino all'entrata in Clinica passarono non più di 20-25 giorni.

Individuo di condizioni generali buone, sebbene non sia robustissimo. Le manifestazioni che presenta sono localizzate alla guaina della verga nella sua faccia posteriore inferiore. Quivi si notano nodetti in numero di 3-4 della grandezza presso a poco di una piccola nocciuola, molli, fluttuanti, ricoperti di pelle arrossata cianotica. Tali noduli sono disposti quasi a corona attorno ad una chiazza costituita da ulcerazioni larghe come un 2 cent. circa, piatte, a margini scavati frastagliati, qua e là sanguinanti, a fondo ineguale fatto da connettivo necrosato e da granulazioni che si vanno formando. Tra le ulcerazioni, che si toccano coi loro margini, ed i noduli ancora chiusi, altri ve ne sono, aperti da poco per mezzo di un pertugio irregolare, per il quale si entra in una piccola cavità anfrattuosa crateriforme.

La guaina della verga, nella sua parte circostante alle lesioni, è assai tumida ed infiltrata per un edema flogistico che rende il prepuzio turgido e fimotico e tutto il pene molto più grosso di quello che non sia normalmente.

Il linfatico dorsale è molto ingrossato ma senza rigonfiamenti, e tanto più quanto più si va verso la radice del pene.

Le glandole degli inguini sono di poco tumefatte e dolenti alla pressione senza alcun accenno di rammollimento.

Per quanto abbia ripetutamente esaminato l'uretra, non mi è mai riuscito di rilevare alcun sintomo speciale. Mai ho potuto raccogliere anche minima quantità di secreto nè nelle urine riscontrarvi traccie di filamenti od intorbidamento.

Se nel nostro caso non era difficile la diagnosi generica di piccoli ascessi sottocutanei e secondarie ulcerazioni, era punto chiara la natura dell'agente patogeno di quelle lesioni. Allo scopo di dilucidare questa parte oscura del diagnostico, procedetti ad esami batteriologici negli ascessi ancora integri e nelle ulcerazioni.

Aperto largamente un ascesso, previa sterilizzazione della pelle, venne fuori un pus denso, giallo grigiastro, unito a sangue e con piccoli frammenti di connettivo necrosato.

Prima di tutto mi preoccupai di ricercare lo streptobacillo dell'ulcera venerea, sebbene la forma iniziale profonda a tipo nodulare infiammatorio mi facesse dubitare assai di trovarcelo. Infatti, nelle numerose ricerche col metodo di colorazione dell'Unna non mi fu dato di rilevarne alcuna forma sospetta tanto nell'ulcera quanto nel nodulo.

Invece, pure collo stesso metodo di colorazione, con mia sorpresa vidi dei diplococchi sfaccettati, riuniti a 2-3 o più coppie, dentro i leucociti e fuori di essi. Nell'ascesso non si trovavano altri batterii, nell'ulcera invece non mancavano, oltre i diplococchi, altre forme di cocchi e bacilli. Supponendo, in seguito al reperto avuto, che quei diplococchi non fossero altro che gonococchi, praticai subito la solita colorazione semplice col liquido d'Ehrlich, e successivamente tentai il Gram. L'esito ha confermato i miei sospetti, perchè i diplococchi in questione si sono comportati proprio come i gonococchi più tipici, scolorandosi rapidamente e completamente col Gram. In questo modo l'identità del batterio era già stabilita. Ciò nonostante, volli avere una prova di più nella coltura. Fatti degli innesti nell'agar e siero di sangue retroplacentare, già dopo 24 ore comparvero in scarso numero piccole colonie trasparenti, lucide, fra il pus portato abbondante sul substrato. Dopo due giorni le colonie che erano più grosse e meno trasparenti, esaminate al microscopio si trovarono costituite da diplococchi morfologicamente identici al gonococco e scolorantisi col Gram.

Dopo tutto questo non c'era bisogno d'altro. La diagnosi di gonococco era esuberantemente provata.

Fatti alcuni trapianti in agar e siero, dopo la terza generazione il gonococco più non si riprodusse. In agar semplice non si sviluppò nulla fin da principio.

L'andamento della malattia non è stato così breve come era lecito sperare, data la natura di quelle forme suppurative Tutti gli ascessi sono stati aperti e le ulcerazioni si sono cauterizzate con acido fenico puro. Mi giovai pure di impacchi leggermente antisettici e di applicazioni di nitrato d'argento.

Dopo circa una ventina di giorni il fondo della larga perdita di sostanza era bene granuleggiante ed in capo a poco più di un mese l'ammalato fu licenziato perfettamente guarito.

Pochi casi analoghi al mio, per quanto mi risulta, sono citati nella letteratura. Li riassumerò in breve.

Il Gravagna (9) pubblica la storia di una donna la quale durante il decorso di una vulvouretrite blenorragica ebbe a soffrire alle grandi e piccole labbra molteplici ascessi che l'A. mette in rapporto col gonococco entrato nei linfatici dalla vulva e dall'uretra.

Baudoin e Gastou (10) hanno fatto una osservazione simile in un uomo. Dopo 5 giorni dalla comparsa di una uretrite si sviluppò sulla faccia posteriore del membro, dall'orifizio uretrale fino allo scroto un cordone a corona di rosario con nodetti grossi come un piccolo pisello, nei quali furono dimostrati i gonococchi dentro i leucociti. Anche qui l'infezione sarebbe avvenuta per la via dei linfatici.

Un terzo caso, benchè non molto probativo, ci è fatto conoscere dal Solomon (11). Questi trovò che in una donna con blenorragia acuta si manifestarono sulle grandi e piccole labbra delle ulcerazioni di 3 centim. per 2, profonde, tagliate a picco ricoperte di pus contenente in gran copia il gonococco identificato sia microscopicamente che col mezzo delle colture. L'A. crede probabile che colle mani per grattamento la malata abbia portato ed innestato i gonococchi sulla vulva nelle sedi dove prima si formarono gli ascessetti e poi le ulcerazioni.

Ripeto che questo caso non mi sembra molto sicuro, perchè non si può escludere che il gonococco, dimostrato soltanto nelle ulcerazioni e non negli ascessi chiusi, sia stato portato accidentalmente dall'esterno sulle ulcerazioni, che altrimenti potevano essere date anche dai comuni piogeni.

La singolarità del caso mio non sta tanto nella forma clinica di ascessi ed ulcerazioni che, già si sa, il gonococco può provocare, sia pure non frequentemente, quanto nel modo e nella via che ha tenuto per arrivare nel cellulare sottocutaneo della guaina del pene e determinarvi una suppurazione. È dimostrato che il gonococco può dagli organi genitali migrare per i linfatici nelle glandole dell'inguine; in tale eventualità si spiega facilmente come, soffermandosi per via, possa dare, come lo streptobacillo del Ducrey, delle linfangiti che hanno per esito un piccolo ascesso.

Eccezionale e meritevole di menzione mi è sembrato il caso mio, perchè l'innesto alla pelle deve essere avvenuto nell'atto del

coito. Per un contatto sessuale forse troppo prolungato, il gonococco che sarà stato abbondante alla vulva, magari anche molto virulento, avendo trovato sulla guaina della verga del nostro malato qualche piccola soluzione di continuità ha attecchito dando luogo ad una follicolite e secondariamente a piccoli ascessi sottocutanei. Da questi poi la diffusione sarebbe avvenuta alle parti vicine per la via dei linfatici.

Come mai poi, il gonococco abbia invaso la pelle ed il cellulare sottocutaneo e non l'uretra, non ci è possibile spiegare.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI.

(1) WERTHEIM, Die ascendirende gonorrhoe beim Weibe. — *Archiv f. Gynäk.*, Band XLII.

(2) MACÈ, Traité pratique de bacteriologie, 1897.

(3) BERDAL. — *Baumgarten Jahresbericht*, 1897.

(4) SÉE, Le gonocoque, Paris, 1896.

(5) BUSCH. — *Baumgarten Jahresbericht*, 1898.

(6) THALMANN, Zur Biologie der Gonokokken. — *Zentralb. f. Bakt.*, Band XXXI.

(7) WILDBOLZ, Bakteriologische Studien über Gonococcus Neisser. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, Band LXIV, Heft 2, 1903.

(8) BAERMANN, Ueber die Pathogenese der gonorrhoischen Epididymitis und über Versuche dieselbe durch Punktion zu Behandeln. — *Deut. med. Woch.*, 1903, N. 40.

(9) GRAVAGNA, Nota clinica su un caso di ascessi gonococcici multipli e successivi degli organi genitali femminili nel caso di una vulvo uretrite blenorragica subacuta. — *Giorn. it. delle mal. ven. e della pelle*, Fasc. I, 1902.

(10) BAUDOIN et GASTOU, Blenorrhagie, lymphangite et pyodermites gonococcique. Soc. dermat., 7 giugno, 1900.

(11) SALOMON, Ueber Hautgeswüre blennorrhoischer Natur. — *Muench. medic. Wochenschrift*, 1903.

Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Catania

ANCORA SULLA CURA MERCURIALE NELLA LEBBRA

Seconda comunicazione del **Prof. R. DE-LUCA.**

Nel numero 32 del 1903 della *Gazzetta degli Ospitali* e nel N. 8 della *Rassegna internazionale di medicina moderna*, 1893, feci noti due tentativi di cura dell'infezione lebbrosa col mercurio, constatandone i risultati incoraggianti. Mi proposi allora di continuare i tentativi, per vedere se, per caso, i miglioramenti ottenuti, più che all'influenza della cura, dovessero riferirsi alla *vis medicatrix* della natura, che qualche volta, come si sa, in tutte le infezioni croniche, non esclusa la lebbra, si piace d'intervenire, arrestando temporaneamente il processo e migliorando le condizioni generali degli infermi.

E tali prove io continuai e di esse mi intrattengo in questa seconda comunicazione.

*
* *

Dei due ammalati di cui è cenno nel precitato lavoro, il primo, cioè il contadino S. A., da Mascalucia, già grandemente migliorato dalla cura mercuriale, contrariamente a quanto avea promesso, non si fece più vedere in clinica.

Del risultato remoto di questa cura, perciò, non posso dir nulla.

Non così però del secondo ammalato C. A., benestante, da Pachino (Siracusa), affetto dal più bel caso di siringomelia atipica (morbo di Morvan), di natura squisitamente lebbrosa, già da me presentato alla Società medica catanese nella seduta del 3 marzo 1903.

Quest'uomo, sotto la cura mercuriale, praticata, dapprima colle iniezioni endovenose alla Baccelli e in seguito con le iniezioni alla Scarenzio, fu licenziato l'anno scorso in condizioni assai diverse di come era entrato, e cioè con tutte le ulcere cicatrizzate e con un mediocre ripristinamento della sensibilità cutanea.

Ritornato in patria, continuò a stare relativamente bene fino a tutto settembre 1903, quando fu colpito da un gravissimo flemmone lebbroso all'arto superiore destro e da nuove ulcere agli arti inferiori; fu curato dall'egregio dott. Costa di Pachino e sottomesso, per mio consiglio, a nuove iniezioni alla Scarenzio, cura da cui ritrasse un buon vantaggio.

Il 27 gennaio 1904 fu riammesso in Clinica ed offrì alla osservazione una vasta ulcera fungosa alla regione del tendine di Achille, larga circa 10 centimetri, lunga 15. Tutte le altre ulcere guarite. La sensibilità termica cutanea, se non migliorata, certo non diminuita dal giorno in cui lasciò la Clinica nel giugno scorso; infatti colla mano avverte la temperatura fino ai 32°-35,° mentre che prima non la apprezzava a 65°; distingue la sensazione fresca del contatto di una chiave, mentre prima non percepiva quella dell'acqua a 8°. Continua come nel giugno a sentire il contatto del rasoio che gli fa la barba; non ha avuto più il molestissimo senso di freddo alle estremita, nè la continua lombaggine che tanto lo affliggeva prima della cura.

Dacchè è di nuovo in Clinica ha fatto 5 iniezioni alla Scarenzio, da 5 centigrammi di calomelano l'una, ed oggi 1° marzo 1904 la vasta ulcera è bene granulante e ridotta appena quanto una moneta da 5 lire di argento. Nessun fatto nuovo è a notare circa la sensibilità, che non sembra gran fatto migliorata dopo questo nuovo ciclo di cura.

Il terzo ammalato è C. F., di anni 15, fratello del lebbroso C. A. di cui finora si è discorso, e che perciò anch'esso esce da famiglia di lebbrosi. Anche questi, come il fratello, fu da me presentato alla Società medica catanese nella seduta del 3 marzo 1903.

L'infermo non ha avuto nella sua breve età nessuna malattia degna di nota, all'infuori di questa che lo spinse a ricoverare in Clinica. Da molti anni soffre di catarro nasale cronico e da 3 anni a questa parte ha notato che la sua mano destra è

andata perdendo ogni giorno più l'attitudine a lavori delicati e che le due ultime dita della stessa si sono andati gradatamente incurvando.

Il 27 febbraio, quando fu ricevuto in Clinica, il C. era un bel giovanotto, aitante della persona e non presentava all'osservazione nessuna delle alterazioni che siamo soliti a riscontrare nei lebbrosi. Solo la sua mano destra era più sottile della sinistra, una vera mano di scimmia, con le eminenze tenare e ipotenare spianate, cogli spazi interossei dorsali più profondi, con una spiccata atrofia dell'adduttore breve del pollice, con il dito anulare e più col mignolo arcuati ad artiglio e che non si potevano estendere come le altre dita.

Non si notavano atrofie, nè tremori in nessun muscolo del braccio destro, nè in altro del corpo. La voce era leggermente nasale; il naso un po' svasato e all'esame rinoscopico presentava due erosioni sulla mucosa a destra e una a sinistra, erosioni a fondo bianco-sporco, senza bordi nè indurimenti.

L'esame batterioscopico praticato sopra sangue cavato dal polpastrello del mignolo curvato e anche dalla mucosa nasale in vicinanza delle ulcerazioni, diede risultato dubbio, nel senso, che in un solo preparato di sangue della mucosa, si vide qualche raro bacillo sospetto.

Per me non è dubbio che il C. F. è affetto da incipiente atrofia muscolare spinale (tipo Duchenne-Aran) di natura lebbrosa, di un tipo cioè di lepra frusta, di cui lo Zambaco ha iniziato da vari anni la storia. A confermare tale diagnosi, concorre, oltre a una quantità di considerazioni, che questo non è il luogo di esporre, anche il fatto che il C. ha una zia materna, tuttora vivente, lebbrosa confirmata, e affetta anch'essa da avanzata atrofia muscolare progressiva spinale degli arti superiori.

Dal 27 febbraio al 14 aprile 1903, questo ragazzo subì, senza risentirne disturbo di sorta, 37 iniezioni alla Baccelli di 11 milligrammi in media ognuna. Dal 20 aprile al 28 maggio stesso anno, 4 iniezioni intermuscolari di calomelano da 5 centigrammi ognuna, e anche queste senza nessun fenomeno di intolleranza.

Il 30 maggio, insieme al fratello uscì dalla Clinica in condizioni assai migliorate, e cioè col dito anulare quasi completamente

disteso, e col dito mignolo un po' meno curvo; cogli spazi interossei meno avvallati di prima, e colla mano in decise condizioni di miglioramento funzionale.

Le ulcere del naso erano completamente cicatrizzate.

Ritornato in patria il C. juniore non ha più nulla avuto di nuovo, ed oggi, secondo le recentissime notizie, gode ottima salute e le condizioni della mano, ad onta che non abbia fatto più nuove cure, non differiscono gran fatto da quello che erano 9 mesi addietro, cioè quando uscì dalla Clinica.

Il quarto ammalato è R. P., da Avola (Siracusa). Anche questo infermo conta nella sua famiglia vari casi di lebbra e personalmente rammenta il lebbroso zio paterno morto in famiglia qualche anno fa.

Ha 24 anni e lavora nella confezione del crine vegetale. È alto, bruno, asciutto ed è lebbroso da circa 6 anni.

All'osservazione clinica presenta: un leproma grosso quanto un grosso pallino da caccia al 3° interno del sopracciglio destro; un grosso leproma al lobulo dell'orecchio destro; 7 lepromi intradermici, grossi come ordinari pallini da caccia, all'avambraccio destro, 6 simili al sinistro, tutti alle superficie estensorie; nervo cubitale tanto di destra che di sinistra apprezzabile, indolente alla pressione.

Sul setto e sui cornetti nasali due ulcerazioni, ambedue a destra, con bordi appena rilevati e di colore tendente al paonazzo.

Il resto del corpo non presenta tracce di lesioni nè in atto, nè pregresse.

All'esame batterioscopico d'una goccia di sangue cavata dal leproma dell'orecchio, si vede una non scarsa quantità di bacilli di Hansen sparsi a piccoli mucchietti qua e là nel preparato.

Sensibilità cutanea normale dappertutto, meno che alle braccia, dove, pur essendo normale la sensibilità dolorifica, si ha assenza assoluta della sensibilità termica.

Questa dissociazione siringomelica della sensibilità, si soprappone perfettamente e come a mo' di guantone da sciabola si estende fino a quasi metà delle braccia.

Dal 10 al 20 marzo 1903 il R. subì 7 iniezioni intravenose, di 11 milligrammi di bicloruro ognuna in media.

Dal 2 aprile al 3 maggio, 4 iniezioni intermuscolari di calomelano da 7 centigr. l'una.

Dal 3 maggio stesso ogni cura mercuriale fu dovuta sospendere perchè l'infermo fu assalito da febbre, la quale continuò remittendo al mattino ed aumentando nelle ore di sera, arrivando a poco a poco a toccare i 39°8.

Nella notte del 10 maggio la febbre cessò completamente e il R. ne approfittò per lasciare la Clinica e recarsi in famiglia, senza avere ricavato nessun beneficio dalla cura antileprosa fatta.

Il quinto ammalato è G. G., di anni 20, contadino agiato, da Francofonte (Siracusa). Sembra che sarà il capostipite dei lebbrosi nella sua famiglia. È giovane forte, tarchiato, bene imbottito di adipe.

Ammalato di lebbra da 10 anni, ebbe le prime manifestazioni nodulari agli arti inferiori, poi ai superiori e infine alla faccia. Non ha più tracce di sopraccigli e al loro posto si vede la pelle fortemente infiltrata, tesa e lucida; ha la pelle del volto molto colorita per straordinario sviluppo di capillari superficiali cutanei che serpeggiano e si intrecciano agli zigomi, al naso, alle guancie.

Ha due lepromi alla palpebra superiore destra, superficie cutanea; un leproma piatto a larga base sulla congiuntiva tarsale sinistra, che ha prodotto forte cheratite; presenta inoltre tre lepromi integri al mento, vari lepromi pure integri sparsi qua e là sulle coscie; nessuna ulcera nè cicatrice in nessuna parte del corpo. Non si palpa il nervo cubitale.

Mucosa nasale rossa, congesta per catarro cronico, senza infiltrati nè ulcerazioni.

L'esame del sangue tolto da uno dei lepromi del mento dà risultato positivo.

Dal 18 al 23 aprile, l'infermo subisce due laboriose iniezioni alla Baccelli. Il poco sviluppo delle vene cutanee, seppellite in uno strato abbondante di adipe, mi obbligano a sospendere le iniezioni endovenose e ricorrere alla propinazione del mercurio col metodo di Scarenzio; fino al 12 giugno subisce 8 iniezioni da 7 centigrammi l'una, senza manifestare il più piccolo segno di intolleranza.

Nel frattempo si escide il leproma della congiuntiva e si medica la cornea, che guarisce.

Il 14 giugno è licenziato in buone, anzi ottime, condizioni generali; il catarro nasale è guarito.

Deve però notarsi che nessuno dei lepromi, a cura finita, presentava modificazioni di sorta.

Il sesto ammalato è L. C., di anni 33, contadino, di Pachino (Siracusa), anch'esso appartenente a famiglia di lebbrosi. Il L. è ammalato da 11 anni.

Il 10 aprile 1903, giorno del suo ingresso in Clinica, presentava all'osservazione la più caratteristica testa leonina .di lebbroso, con sopracciglia sprovviste di peli e fortemente infiltrate, con la dilatazione e il serpeggiamento di un'infinità di capillari cutanei della faccia; con lepromi alle cornee e alle orecchie, col naso schiacciato, con la voce nasale. L'esame rino-faringoscopico (1) diede i seguenti particolari: vasta ulcerazione con perforazione del setto; distruzione dei turbinati medio e inferiore; infiltrazione dei pilastri palatini posteriori, dell'ugola, del rinofaringe; ipoestesia del naso e del faringe, ma molto più accentuata al faringe buccale.

Sul tronco nessuna manifestazione nè in atto nè pregressa; sensibilità conservata.

Sugli arti superiori, vari lepromi integri (5 a destra, 7 a sinistra), sensibilità da per tutto integra, meno che sui lepromi.

Sull'olecrano sinistro si nota più accentuato che a destra il nervo cubitale duro, moniliforme, indolente alla pressione.

Sugli arti inferiori si notano 5 ulcere lebbrose di grandezza varia dalla moneta di 10 centesimi a quella di uno scudo, sulla gamba destra e 6 simili a sinistra, ulcere a fondo lardaceo, a bordi duri, insensibili.

Importanti ingorghi glandolari in ambo gli inguini.

Urine normali.

All'esame batterioscopico di una goccia di sangue cavato da un leproma dell'orecchio, si hanno i più belli e abbondanti esemplari di bacilli di Hansen, disposti a mazzo di sigari.

Dal 13 al 26 aprile 1903 il L. subì 8 iniezioni endovenose di sublimato; ma non prestandosi bene le vene .superficiali cu-

(1) Praticato dal ch. dott. Citelli, specialista oto-rino-laringologo.

tanee, si dovette rinunziare a tal metodo di propinazione del farmaco e si dovè ricorrere alla cura alla Scarenzio, che, iniziata il primo maggio, fu proseguita fino al 15 giugno, giorno in cui l'infermo fu licenziato: fece in tutto 8 iniezioni da 7 centigr. l'una.

Le ulcere delle gambe furono trattate col semplice impacco antisettico a permanenza.

Fino a tutto aprile, cioè fino a quando l'infermo fu curato col metodo di Baccelli, le ulcere si detergevano grado grado, dal maggio in poi, cioè dopo che furono iniziate le iniezioni intermuscolari di calomelano, la cicatrizzazione sembrò procedere più spedita.

Il 3 giugno le ulcere, inclusa quella del naso, erano cicatrizzate completamente, i noduli e le infiltrazioni leprose non presentavano modificazioni apparenti. Fu licenziato il 14 giugno.

A casa sua l'infermo stette relativamente bene per 4 mesi, dopo i quali, cioè verso gli ultimi di ottobre, vide ricomparire agli arti inferiori nuove ulcere, che andarono man mano crescendo di dimensioni, fino a metà dicembre, e non solo queste, ma un nuovo grosso nodulo andò formandosi sulla sua palpebra superiore destra.

Il 14 dicembre ultimo, quando il L. fu riammesso in Clinica, egli portava due ulcere lardacee sulla superficie antero-interna della gamba sinistra, grandi quanto uno scudo, e secernenti un pus fetidissimo.

Sottoposto daccapo alla cura mercuriale col metodo Scarenzio, dopo sole 5 di esse, le dette ulcere cicatrizzarono completamente.

Il leproma ultimo venuto, perchè impediva il completo rialzarsi della pelpebra, fu asportato col coltello; gli altri delle orecchie e degli arti superiori rimasero immutati.

Il settimo ed ultimo ammalato è M. A., di anni 35, calzolaio, di Pachino (Siracusa).

È estremamente importante il fatto che questo infermo fu ricoverato in Clinica nel 1897 per lebbra tubercolare, e vi fu trattato colle iniezioni di siero antileproso del Carrasquilla di Bogotà, di cui gentilmente questi mi fece vari invii. Nel registro

clinico dell'epoca, trovo segnata la cura come seguita da risultato prossimo negativo; ma il fatto è che il M. da allora non ebbe più nuove manifestazioni non solo, ma i pochi noduli che allora io lasciai a posto, a poco a poco regredirono, e così per sei interi anni il M. visse del suo lavoro senza interromperlo per un solo giorno e in perfetta sanità.

Ed infatti, il M. al suo ingresso in Clinica, che fu il 29 aprile 1903, non presentava altra lesione in atto che un'ulcera profonda, indolente, scavata alla pianta del piede in vicinanza all'articolazione metatarso-falangea. Tale ulcera aveva la forma di imbuto rovesciato e la stretta apertura era raddoppiata da un cercine spesso, duro, calloso; la sua superficie era fungosa; uno specillo che la toccava, produceva facilmente sangue, ma non suscitava dolore. La secrezione tramandava un puzzo disgustosissimo.

La specillazione inoltre faceva notare la profondità dell'ulcera; le parti solide sottostanti, però, sembravano estranee al processo. Tranne di quest'ulcera del piede, che durava da circa 7 mesi, nessuna manifestazione lebbrosa in atto; negativo l'esame batterioscopico di una goccia di sangue tratto dall'ulcera stessa.

Diagnosi. — Ulcera perforante del piede di natura lebbrosa, cioè un altro dei casi di lebbra frusta che in questo caso io direi meglio lesione paraleprosa.

Dal 30 aprile al 14 maggio il M. ebbe fatte 12 iniezioni endovenose di sublimato (in tutto 122 milligr. di sostanza attiva).

Dal 20 al 30 maggio subì due iniezioni alla Scarenzio da 10 centigr. l'una. Il 30 maggio stesso l'infermo abbandonò la Clinica con l'ulcera perfettamente cicatrizzata.

Notizie recenti pervenutemi, mi fanno conoscere che da qualche giorno (dopo 9 mesi dalla cicatrizzazione) l'ulcera si è riaperta.

*
* *

Esaminando dal punto di vista terapico le suesposte storie cliniche, abbiamo:

Guarigione rapida e completa di tutte le ulcere leprose e in tutti i casi in cui esse esistevano, seguita da recidiva più o meno lontana di queste in quegli ammalati che potei rivedere o dei quali ebbi altrimenti notizia.

Miglioramento meno brillante, ma indiscutibile, delle alterazioni della sensibilità nell'ammalato C. A. e dell'atrofia muscolare dell'ammalato C. F.

Nessuna azione apprezzabile della cura contro i lepromi e gli infiltrati leprosi integri, eccetto nell'ammalato Squillace (ammalato perduto di vista), nel quale le infiltrazioni leprose, sembravano appianarsi.

Miglioramento nello stato generale di tutti gli infermi, e questo per effetto della cura in concorrenza con gli altri mezzi igienici e dietetici messi in opera.

Tolleranza, infine, della cura mercuriale da parte di tutti gli infermi.

Se colla cura mercuriale finora non ho potuto ottenere che dei semplici miglioramenti, più o meno apprezzabili, nello stato generale dei pazienti e in alcune delle manifestazioni nervose, come nel trofismo e in varie alterazioni della sensibilità, ho costantemente ottenuto risultati addirittura brillanti su ciò che riflette la rapida e completa guarigione delle ulcere, fatto anche constatato da Brault (*Ann. de derm. et de syph.*, 1903, N. 11).

Secondo me, il fatto di tali guarigioni, che che si sia detto sopra l'influenza del calomelano sugli infiltrati in genere, indica che il mercurio ha azione spiccata sulla lebbra, e ci dà l'obbligo di insistere nel suo uso. Perchè tutto induce a ritenere che se casi di guarigioni non si possono fino ad ora vantare, e che se anzi si sono avute recidive di tutte le ulcere guarite, ciò dipende presumibilmente, non da impotenza reale del rimedio, ma dal fatto che questo finora non è stato adoperato per un tempo sufficiente, come si suol fare, per es., nella sifilide, nella quale facciamo la cura specifica per anni ed anni, e dove d'altronde si hanno spesso delle recidive durante la cura stessa. Probabilmente se noi insisteremo nella cura mercuriale nella lebbra, come facciamo nella sifilide, potremo ottenere periodi di sosta così lunghi da equivalere a vere guarigioni.

Dall'andamento delle cose durante la cura mi è sembrato che colle iniezioni intermuscolari si sono avuti miglioramenti più decisivi di quanto non se ne siano ottenuti colle iniezioni endovenose, in questo senso, che la cicatrizzazione delle ulcerazioni

colle iniezioni di calomelano si è avviata più rapidamente verso la guarigione.

Questa constatazione, già stata fatta anche, a quanto sembra, dal Filarétopoulo di Atene (vedi *Journal des mal. cut. et syph.*, gennaio 1903), rende più facile la cura, perchè non in tutti gli individui è agevole fare la cura alla Baccelli, almeno per un tempo prolungato, e perchè non tutti i medici sembrano disposti a familiarizzarsi colle iniezioni endovenose.

Cosicchè, a mio parere, il metodo di Scarenzio si è aperta una nuova via di attività, quella cioè di combattere l'infezione lebbrosa.

CLINICA DERMOSIFILOPATICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA

SULLA DIMOSTRAZIONE ISTO-CHIMICA DEL MERCURIO NEI SIFILIDERMI

pei Dottori: **Prof. G. MAZZA**, *Direttore della Clinica*

COSIMO LOMBARDO, *Assistente volontario.*

Benchè Iustus fin dal 1896 abbia accennato, nel suo lavoro sulla localizzazione del mercurio nel sangue, alla possibilità di addivenire alla dimostrazione isto-chimica del mercurio nel tessuto luetico (1), pure il merito di aver posta pel primo e trattata questa questione spetta al De-Michele (2), non ostante che il metodo suo sia stato oggetto di severa critica (3).

Lo stesso Justus, in altre ricerche pubblicate nel 1901 (4), partendo dal principio che il mercurio sotto qualunque forma introdotto nell'organismo vi si trova dopo un certo tempo allo stato di albuminato, afferma di essere riuscito a sdoppiare *in vitro* l'albuminato di mercurio coi sali di zinco, ed a dimostrarne la presenza coll'idrogeno solforato. Inoltre dice che nel tentare analoga dimostrazione nei tessuti, ha avuto costanti risultati positivi col seguente metodo:

« I pezzi escisi vengono posti per alcuni giorni in una soluzione discretamente concentrata di cloruro di zinco (14 °/₀), o di solfato di zinco (11,7 °/₀), poi passati in acqua con H_2S, nella quale l'H_2S vien fatto agire per parecchie ore, infine induriti in alcool, inclusi in celloidina, e sezionati al microtomo (5). »

Con questo trattamento, già ad occhio nudo, i pezzi apparirebbero di tinta bruno-scura, e veduti in sezione al microscopio a piccolo ingrandimento, di colorito gialliccio bruno-scuro. Il

solfuro di mercurio che dà la tinta sarebbe visibile negli interstizii del tessuto, nelle cellule plasmatiche, nelle pareti dei vasi e negli epitelii.

Ma Pollio, utilizzando il metodo Justus su papule sifilitiche di infermi trattati con diverse quantità di mercurio per iniezioni, e su animali, vide i depositi bruno-nerastri tanto nelle sezioni di queste papule, quanto in quelle di organi di animali non sottoposti ad alcun trattamento mercuriale, ed ancora in papule sifilitiche di infermi mai curati col mercurio (6).

Il Kassai d'altra parte rileva, a proposito del lavoro di Pollio (7), che questi ha errato nella ricerca, in quanto che fece agire l'H_2S in mezzo neutro, anzichè in mezzo acido, come esige il metodo. Nota poi di aver trovato, come Pollio, zolle brune negli organi degli animali avvelenati col mercurio, e negli organi degli animali di controllo trattati con H_2S neutro; ma di aver osservato i precipitati neri (endocellulari ed extracellulari) soltanto in porzioni di organi (fegato e reni di un topo avvelenato con iniezioni di $HgCl_2$) trattato con H_2S acido, e non nelle corrispondenti porzioni di controllo.

Viceversa Fischel (8) assevera che nell'esame di papule vegetanti sifilitiche, di condilomi acuminati di pazienti liberi da Hg, di una sclerosi iniziale al periodo involutivo, di un bubone, di organi di animali intossicati con sublimato corrosivo, e di organi di animali di controllo, riscontrò sempre dei precipitati del tutto simili, per l'aspetto e per la ripartizione, a quelli ottenuti da Iustus, dal quale apprese ed applicò il metodo che in appresso (9):

« I pezzi di tessuto di $^1/_2$ centim. di spessore vengono posti in una soluzione al 18 $^0/_0$ di acetato di zinco puro (Fabbrica Merck), e più precisamente in 200-300 cm^3. di questa soluzione. In capo a 24-48 ore la fissazione è compiuta, e più facilmente a caldo (termostato a 35°-36°), che a freddo. Poi i pezzi sono collocati in una bottiglia a collo stretto contenente 100 cm^3. di acqua acidulata con acido nitrico (20 gocce di acido nitrico), e saturata con H_2S per alcune ore ([1]). Di seguito stanno per 4-5 giorni alla temperatura della camera in recipienti ben chiusi, du-

---

([1]) Fischel lascia agire la reazione da 2 a 6 ore, aggiungendo all'idrogeno solforato FeS con HCl, oppure BaS parimenti acidulato con HCl.

rante il qual tempo, se non già all'inizio della preparazione, formasi un intorbidamento lattiginoso. All'ultimo si fissano in alcool, s'includono in celloidina, e se ne fanno sezioni di 10-20 μ, ecc., ecc. »

Dunque risultati diversi dovuti a diversità di metodo nella ricerca, donde la poca concordanza fra i vari ricercatori nel rilievo della forma, della disposizione dei precipitati, e sul significato dato alle reazioni.

Justus parla infatti di precipitati nero-giallicci puntiformi spesso endocellulari, e la tavola annessa al suo lavoro riproduce tale aspetto. Dà poi valore capitale al fatto dell'insolubilità dei precipitati nell'acido nitrico anche lasciato agire 24 ore.

Pollio descrive zolle brune situate negli epitelii, nelle cellule, negli spazi interspinosi, che ne risultano totalmente ripieni, ma non riscontra l'ubicazione dei precipitati in rapporto coi vasi, nè rispondente con esattezza ai limiti delle cellule. Egli pensa che quelli non rappresentano il solfuro di mercurio, dalla circostanza di averli osservati nei pezzi di controllo.

A sua volta il Kassai ritiene che i precipitati ottenuti da Pollio sieno da attribuirsi a solfuro di ferro, solfuro che si può dimostrare nelle sezioni colla nota reazione del ferrocianuro di potassio, e che è scomponibile coll'acido cloridrico diluito.

Il Fischel (10) parla ora di precipitati gialli visibili nei nuclei, su tutto il protoplasma cellulare e negli spazi intracellulari; ora di granuli neri occupanti soltanto il nucleo delle cellule. Circa alla loro reazione chimica ottiene i più disparati e contradditori risultati, che spiega per le condizioni speciali nelle quali si debbono fare tali reazioni; però ritiene che anche se fosse provata la loro insolubilità di fronte all'acido nitrico ciò non sarebbe un criterio assoluto per la esatta diagnosi isto-chimica di HgS. Nella tavola unita al suo lavoro i precipitati sono designati nel connettivo da stratificazioni celluliformi giallo-bruniccie, e nell'epitellio come depositi bruni situati sui nuclei, sulle cellule, e negli spazi intercellulari.

*

Stando così controversa la questione, ci è sembrato opportuno ripetere le esperienze alle quali abbiamo accennato, e ciò nello intendimento di portare il nostro contributo, benchè modesto, all'opera delle onoranze odierne votate pel venerando maestro prof. A. Scarenzio.

Il materiale clinico da noi utilizzato non fu molto abbondante, tuttavia si prestò bene per la ricerca, che da noi venne condotta con ogni diligenza possibile a compenso del numero limitato delle biopsie, ed allo scopo di evitare tutte le cause di errore.

Come tecnica traemmo partito specialmente dal metodo che Iustus comunicò per lettera al Fischel, metodo che ci parve doversi preferire perchè molto ricco di dettagli utili, e raccomandato dallo stesso Justus quale il migliore. Nondimeno per confronto seguimmo anche le modalità di tecnica consigliate dagli altri ricercatori, come anche ripetemmo *in vitro* la prova di Justus sull'albuminato di mercurio.

Soltanto ci sembrò più rispondente alla bisogna di accrescere in alcuni casi il grado di acidità della soluzione satura di H_2S, onde impedire la precipitazione dei solfuri di zinco e di ferro, precipitazione altrimenti possibile con le XX gocce di acido nitrico in 100 di acqua, consigliata dal Justus. Del pari abbiamo osservato che lo sdoppiamento dell'albuminato di mercurio si ottiene assai più rapidamente col cloruro di zinco, che non coll'acetato di zinco, e col cloruro stannoso.

La ricerca venne praticata su pezzi di sifilidermi escisi da malati sia in corso di cura mercuriale, sia immuni da mercurio, non meno che su porzioni d'organi di animali morti per avvelenamento acuto e cronico da sublimato corrosivo. A ciascuno di tali pezzi ne fu sempre unito uno di controllo esente da mercurio (cute normale — cute patologica fornitaci dalla locale Clinica chirurgica — organi di animali da laboratorio). Venne inoltre praticato l'esame istologico di ciascun pezzo previo l'ordinario trattamento.

Nelle operazioni inerenti alla biopsia evitammo l'uso del sublimato, e nei casi nei quali si era usato il mercurio localmente, ne abbiano sospeso qualche giorno prima la applicazione, lavando poi abbondantemente la parte con alcool, etere, ed acqua calda.

I pezzi trattati per la dimostrazione del mercurio, dopo passaggio nella serie graduata degli alcool, furono inclusi in celloidina e in paraffina.

Per la produzione dell'H_2S ci siamo serviti dell'apparecchio di Kipp, avendo cura di lasciar gorgogliare l'H_2S nell'acqua per 4-6-10 ore.

Protocollo delle ricerche.

A) *Ricerche su sifilidermi.* — 1ª: Inferma con papule umide ai genitali. — Iniezioni 15 di 1 cent. ciascuna di $HgCl_2$ — Asportazione di una papula in regressione avanzata. — 24 ore acetato di zinco 18 °/₀ — Termostato a 36°.

5 giorni in acqua satura di H_2S più venti gocce (per cento di acqua) di acido nitrico e solfuro di ferro con HCl.

2ª: Inferma con sifiliderma papuloso-lenticolare — Frizioni 6 di unguento cinereo, e 4 iniezioni di succinamide mercurica.

Escisione di una papula.

30 ore acetato di zinco 18 °/₀ a 36°.

10 giorni in H_2S come sopra.

3ª: Infermo con sifiliderma papuloso emorragico conferto (una chiazza sulla coscia d.). Un mese prima dell'entrata in Clinica 10 iniezioni di sublimato — In Clinica 5 iniezioni di $HgCl_2$.

Escisione di una porzione di chiazza.

a) 48 ore acetato di zinco 18 °/₀ a 36°.

b) 72 ore di cloruro di zinco 14 °/₀ a 36°.

5 giorni di H_2S come sopra.

4ª: Inferma con sifiliderma papuloso — Biopsia dopo otto iniezioni di succinamide mercurica 1 °/₀.

Ascisione di un elemento eruttivo e trattamento come alla terza ricerca.

5ª: La stessa inferma dopo 10 iniezioni di succinamide mercurica 1 °/₀.

Asportazione di altro elemento eruttivo.

a) Acetato di zinco 18 °/₀ — 24 ore a 36°.

1. 5 giorni H_2S più XXX gocce di acido nitrico.
2. 5 giorni H_2S neutro.

b) Cloruro di zinco 14 °/₀ — 72 ore a 36°.

1. 5 giorni H_2S più 3 °/₀ di acido nitrico.
2. 5 giorni di H_2S neutro.

6ª: La stessa inferma dopo 16 iniezioni del preparato sopra detto. Trattamento come alla ricerca 5ª.

7ª: Inferma con condilomi piani ai genitali. Da sette giorni un'iniezione di calomelano di 10 centigrammi, e poi quotidianamente cura locale con liquore di Labarraque e calomelano.

Escisione di un elemento già involuto, e fortemente pigmentato.

Trattamento come alla ricerca 5ª.

8ª: Bambino con papule umide e sifiliderma papuloso figurato.

Dieci bagni al sublimato corrosivo, e polverizzazione di calomelano. Asportazione di un elemento eruttivo.

Trattamento come alla ricerca 5ª.

9ª: Inferma con condilomi piani ai genitali — Mai alcuna cura mercuriale.

Asportazione di un elemento eruttivo.

Trattamento come alla ricerca 3ª.

10ª: Biopsia praticata nell'infermo di cui alla ricerca 3ª dopo 29 iniezioni di sublimato corrosivo.

Trattamento come sopra.

B) *Ricerche su animali da laboratorio.* — *a*) Coniglio di Kgr. 3. — In 15 giorni iniezioni intramuscolari di 3, 4, 8, 10, 10, 15, 20, 20 milligrammi di $HgCl_2$.

Morte con sintomi di avvelenamento.

Trattamento come alla ricerca 1ª su pezzi di rene, milza, fegato, e muscoli nei quali erano state praticate le iniezioni.

b) Coniglio di Kgr. 1,200. — In 7 giorni iniezioni intramuscolari di 2, 5, 5, 5, 5 milligrammi di $HgCl_2$. — Uccisione dell'animale con cloroformio.

Trattamento come in *a*).

c) Coniglio di Kgr. 1,300. — In nove giorni iniezioni intramuscolari di 2, 5, 5, 5, 5 milligrammi di $HgCl_2$. Muore con sintomi di avvelenamento.

Trattamento come alla ricerca 3ª.

d) Quattro topolini del peso medio di grammi 10. — Morte in seguito ad iniezione sottocutanea di due milligrammi di sublimato corrosivo.

Trattamento come in *c*).

e) Quattro topolini morti in seguito ad iniezioni di un milligrammo di sublimato corrosivo.

Trattamento come in *c*).

* *

Macroscopicamente i pezzi di tessuto così trattati, si presentano alla superficie di una tinta bianco sporca; fanno eccezione quelli trattati con H_2S molto acido (3 %), i quali mantengono un colorito quasi normale. Al taglio invece sono di una tinta giallo bruniccia o bruno nerastra, più accentuata alla periferia e degradante verso il centro, e conservano lo stesso aspetto se tagliati in sezioni spesse, mentre il tono è di molto attenuato nelle sezioni sottili.

Nei reni dei tre conigli, morti per avvelenamento cronico di sublimato, il massimo imbrunimento si vede in corrispondenza della parte più interna della sostanza corticale. Solo un lievissimo imbrunimento appalesano i pezzi trattati con H_2S con 3 % d'acido nitrico.

Le sezioni furono esaminate e senza colorazione, e colorate cogli usuali colori nucleari. Naturalmente nelle sezioni non colorate i precipitati si vedono meglio nel loro vero aspetto, perchè non sono alterati nè da parziale imbibizione delle sostanze coloranti, nè dalle tinte degli elementi che con essi hanno intimo rapporto.

A piccolo ingrandimento risalta il fatto già osservato della disposizione dei precipitati, quasi sempre più addensati e colorati alla periferia delle sezioni. Si constata anche che essi seguono a grandi linee la disposizione degli elementi dei tessuti, e che di preferenza si formano là dove più fitte sono le cellule.

Il colorito di queste masse di precipitati varia a seconda dello spessore delle sezioni, dal maggiore o minore accumulo dei precipitati stessi, e dalla intensità della luce colla quale vengono esaminati. In genere il colore è più sbiadito quanto più sottili sono le sezioni, meno densi i precipitati, e più intensa la luce. Dal giallo bruno si va per graduazioni fino al colorito chiaro cristallino, e soltanto in alcuni tratti delle sezioni dei reni dei conigli (a-b-c), e dei pezzi trattati con H_2S molto acido, si ha la netta percezione del tono veramente nero più o meno intenso.

Esaminando coll'immersione i preparati colorati con diversi metodi, si nota che gli elementi cellulari, per quanto conservino ancora i loro caratteri generali, hanno però perduto e la loro fine

struttura, e molte delle caratteristiche affinità tintoriali. I nuclei non conservano più i loro caratteri differenziali, sono alquanto raggrinzati, ed attorno ad essi spesso si notano delle goccioline di sostanza fortemente cromatofila. Queste, colorate, possono essere scambiate con precipitati bruni.

Si trovano inoltre molti precipitati varii per disposizione, colore, forma, e rappresentati dai seguenti tre tipi:

1° In tutte le sezioni (eccettuate quelle dei pezzi trattati con H_2S molto acido) abbiamo osservato dei precipitati di colorito variante dal giallo bruno al giallo chiaro, d'aspetto cristallino, di grandezza, forma e disposizione dipendente dagli elementi del tessuto coi quali tengono rapporto. Nell'epidermide stanno in corrispondenza delle cellule dei vari strati, ora disposti attorno ad esse, o ad esse sovrapposti; ora ricoprenti soltanto il nucleo, ora i filamenti, ora stipati negli spazi intraspinosi (Fig. 1ª).

Nel contenuto papillare e subpapillare, essi sono disposti attorno ai singoli elementi del tessuto nei tratti più periferici, sopra i nuclei o le cellule nella parte centrale della sezione, in maniera di riprodurne all'ingrosso la forma (Fig. 2ª).

Nei reni i precipitati sono molto abbondanti, riempiono i canalicoli, ed incrostano più o meno completamente le cellule. Nel fegato la disposizione dei precipitati ricorda perfettamente quella che si osserva nello strato malpighiano.

2° Costantemente si riscontrano in tutti i pezzi, così preparati, molti precipitati di vario colorito, e di differenti forme, sparsi senza ordine, e senza alcun rapporto intimo cogli elementi del tessuto. Più numerosi ai margini delle sezioni, e nei punti di facile penetrazione.

3° Infine, tanto nei reni dei conigli morti per avvelenamento di sublimato, quanto nei pezzi trattati con H_2S molto acido, si scorgono dei precipitati neri, o con un leggero tono gialliccio, piccoli, puntiformi o di forma bacillare (Fig. 3ª). Nei reni sono disposti specialmente nelle anse di Henle, aggruppati in modo da ricordare spesso forme cellulari, circondati da cristalli grandi, chiari che riempiono i canalicoli mascherandone le cellule parietali (questi ultimi non sono che i cristalli di sali di calcio dovuti all'avvelenamento cronico da sublimato).

Negli altri casi i precipitati appaiono situati attorno e dentro i nuclei, e liberi fra gli elementi, così nei pezzi escisi d'ammalati in corso di cura mercuriale, come nei pezzi di controllo. Solamente nei pezzi di fegato si vedono tali precipitati più addensati attorno ai vasi sanguigni.

Le reazioni chimiche, consigliate dagli autori a controllo della natura dei precipitati, nelle nostre ricerche non hanno dato risultati costanti, appunto perchè simili reazioni non si compiono mai in condizioni sempre identiche. Spesso i precipitati anzichè disciogliersi, fuoruscirono dagli elementi e dalle sezioni per le formantesi correnti di diffusione. Altre volte trovandosi vicini dei precipitati di natura differente, la soluzione di uno di essi portò la rimozione degli altri. Queste ed altre cause di errore spiegano i risultati non univoci ottenuti da noi, e da Fischel.

I precipitati della prima specie si mostrarono solubili nella soluzione di acido nitrico, ma non sempre allo stesso modo; mentre in alcuni casi fu sufficiente l'acido nitrico al 5 °/₀, in altri bisognò portare la concentrazione al 15 °/₀, alcuni dei precipitati si sciolsero dopo qualche ora, e per altri occorse prolungare l'azione del reagente per 24, 30 ore. Le sezioni più spesse, e quelle dei pezzi inclusi in celloidina, conservarono più a lungo i precipitati. Quelli della seconda categoria per la maggior parte sembrarono resistere al solvente. I precipitati neri puntiformi si mostrarono solubili solo in parte, e con soluzioni forti di acido nitrico.

La reazione del ferro, fatta col ferrocianuro di potassio e acido cloridrico, diede pur essa dei risultati non decisivi. In tutte le sezioni dei pezzi trattati con H_2S, in cui si era aggiunto solfuro di ferro e acido cloridrico, si ebbe una colorazione bleu diffusa, in modo che fu impossibile stabilire quale dei precipitati avesse reagito, e quale no. Tale colorazione è dovuta al cloruro ferroso che si forma per l'azione dell'acido cloridico sul solfuro di ferro, cloruro che essendo solubile imbeve poi i tessuti.

Nelle sezioni degli altri pezzi la reazione è stata positiva solo per alcuni precipitati, ed in modo non costante.

Colla tintura di iodio qualcuno di questi si è disciolto; la maggior parte no.

Mettendo le varie sezioni a reagire nell'acqua satura di H_2S neutra o acida, non abbiamo ottenuto nessun ulteriore imbrunimento dei precipitati.

*
* *

A questi reperti quale interpretazione si può dare? Noi riteniamo che i precipitati del primo tipo debbano riferirsi a solfuro di zinco, che, sebbene sia di natura bianco, può anche assumere una tinta giallo-bruniccia per quelle alterazioni che sono insite alle circostanze nelle quali esso si forma. Di più la loro solubilità nell'acido nitrico, la loro grande quantità, tanto nei pezzi dove il mercurio si suppone presente, quanto in quello di controllo, confermano questo giudizio.

Quelli del secondo tipo li consideriamo come accidentali. Infatti li abbiamo osservati in diversa quantità in tutti i preparati, e per quanta cura abbiamo posta per evitarli, non ci fu possibile ottenere sezioni che ne fossero immuni. Parte di essi forse potrebbero attribuirsi a solfuro di ferro, od anche a solfuro di mercurio, spostati nei loro rapporti da correnti di diffusione, o da altre accidentalità durante il lungo processo di preparazione.

Quelli del terzo tipo, cioè i precipitati minuti puntiformi o di forma bacillare, corrispondono come aspetto, disposizione e colore a quelli rappresentati da Justus nella tavola III del suo lavoro. Noi però non possiamo interpretare questi precipitati come solfuro di mercurio, perchè li abbiamo trovati costantemente anche nei pezzi di controllo, appartenenti ad animali sicuramente immuni da mercurio. D'altra parte devesi ricordare che la loro insolubilità nell'acido nitrico al 14 °/₀ non è stata costante; che diedero qualche volta la reazione del ferro, e non sempre si disciolsero colla tintura d'iodio. Quando mai sarebbe il caso di considerarli come solfuro di ferro, quantunque questo solfuro non precipiti in mezzo così acido.

Non avendo colle esperienze dianzi esposte ottenuti risultati soddisfacenti, pensammo di operare sugli elementi cellulari staccati dal tessuto, anzichè sul tessuto direttamente. Per questo abbiamo allestito dei preparati su vetri portoggetti, strisciando dei pezzi di

lesioni specifiche, escise da ammalati in corso di cura mercuriale, e come Justus già aveva fatto per il sangue, li abbiamo fissati al calore (130° per parecchie ore), e poi trattati con cloruro stannoso seguendo le modalità di tecnica da questi date. Ad altri abbiamo applicati i metodi già esperimentati sui pezzi, ma i risultati furono sempre negativi; mai cioè abbiamo riscontrato dei precipitati endocellulari, o che con le cellule avessero rapporto, che presentassero l'aspetto e le reazioni caratteristiche dei precipitati di solfuro di mercurio.

In ultimo, vale a dire al termine di queste esperienze, avendo letto sulla *Semaine Médicale* (3 febbraio 1904, pag. 39), un articolo in riassunto di un lavoro di Almkvist (11), nel quale si parla di altro metodo per la dimostrazione del mercurio nei tessuti, abbiamo provato anche questo metodo su sifilidermi di malati in corso di cura mercuriale, e su organi di topolini morti in seguito a iniezione sottocutanea di due milligrammi di sublimato corrosivo. Su questi pezzi abbiamo fatto agire una soluzione satura di H_2S in acqua con 4 °/₀ di acido nitrico, o con acido nitrico e picrico combinati.

Anche qui i risultati furono negativi, cioè mai ottenemmo i precipitati descritti da Almkvist. Egli vide nei reni, nel fegato e nell'intestino, dei precipitati neri puntiformi e bacilliformi non reagenti all'ioduro di potassio, e solventisi con la tintura di iodio e con la soluzione iodo-iodurata. Noi però dobbiamo fare delle riserve sui risultati ottenuti con questo metodo, perchè non abbiamo potuto conoscere i particolari della tecnica seguita dall'Almkvist.

I risultati delle nostre esperienze ci porterebbero quindi a concludere, con Pollio e con Fischel, che il problema è bensì posto col metodo dato da Justus, ma non risolto. Può essere che variando le condizioni di esperimento si arrivi alla dimostrazione isto-chimica del mercurio, ma certamente non sarà cosa troppo facile.

Bisogna prima stabilire con certezza quale è la vera combinazione chimica del mercurio nell'organismo, se è una sola, o se

sono varie; quale è lo stato di tali composti, se cioè non si trovino in, totalità o in parte, quali combinazioni colloidali, stato che renderebbe assai più complicata la dimostrazione del metallo.

Che se anche fosse dimostrato che tutto il mercurio introdotto si trovi nell'organismo allo stato di albuminato, ed in condizione tale da reagire coi metodi proposti, non bisogna dimenticare che la reazione si porta su quantità infinitesimali; e se la ricerca riesce difficile nei casi d'avvelenamento, maggiori si fanno le difficoltà nei casi in cui il mercurio viene somministrato a dosi terapeutiche. Allora bisogna ammettere negli infiltrati luetici un potere spiccatamente fissatore di fronte al mercurio, quale lo hanno il rene ed il fegato, per credere di trovarsi di fronte a quantità del metallo svelabili coi reagenti proposti, ciò che attende ancora una dimostrazione.

È vero che Justus attribuisce appunto al mercurio un potere elettivo per cellule neoformate, e per quelle indebolite dal virus sifilitico, ma egli deduce ciò sia dalla localizzazione dei precipitati interpretati come solfuro di mercurio (questo come abbiamo visto è tutt'altro che dimostrato), sia dal modo di involuzione dei sifilidermi sotto l'azione della cura mercuriale, che come vedremo non è tale da autorizzare una simile deduzione.

Justus osservò che la regressione si fa specialmente a spese delle plasmazellen, che vide man mano svuotarsi dei granuli del protoplasma loro proprio, e poi trasformarsi in cellule fisse del connettivo. Riscontrò i granuli espulsi dalle cellule, sparsi nel tessuto e accumulati nei linfatici. Egli pertanto attribuisce questo fenomeno al mercurio che arrivato nei tessuti per mezzo dei vasi sanguigni, formerebbe un albuminato coi granuli protoplasmatici delle plazmazellen, rendendoli così inadatti alla vita. Essi verrebbero allora sciolti (l'albuminato di mercurio è solubile, come è noto, in un eccesso d'albumina, e nella soluzione di cloruro di sodio) ed eliminati. Fissando questi tessuti si farebbe riprecipitare l'albuminato, che si appaleserebbe nelle reazioni sotto l'aspetto di granuli conservanti le proprietà tintoriali originali.

Ma questo tipo di involuzione cellulare, a parte l'interpretazione datagli da Justus, non è speciale ai sifilidermi sotto l'azione del mercurio. Esso può riscontrarsi e in affezioni luetiche, ed in

altri infiltrati a base di plasmazellen, espressione di processi patologici all'infuori della sifilide, che siano, per qualsiasi causa, in via d'involuzione. Per contro su questi ultimi infiltrati il mercurio non ha azione alcuna.

Inoltre ricerche di Gola (12) tenderebbero a dimostrare che il mercurio si fissa specialmente sui nuclei, ed anche ciò sta contro la teoria di Justus, che tende a fare ammettere che il metallo si fissi sull'albumina del protoplasma cellulare.

Per tutte queste ragioni, noi crediamo che, in attesa di più sicura dimostrazione, *debba rientrare nel novero delle ipotesi pure la teoria di Justus.*

L'ipotesi dell'azione diretta del mercurio sul virus sifilitico (Mialhe-Voit-Overbeck-Bucheim-ecc.); l'ipotesi sull'azione adiuvante del mercurio nella lotta impegnata fra l'organismo ed il virus specifico (Pellizzari); quella sull'azione direttamente o indirettamente antitossica del Hg; quella infine sull'azione eccitante la funzione delle grandi glandole (Scarenzio), sono tutte ipotesi da tenersi in conto quanto la enunciata da Justus, finchè non sia portata la prova veramente decisiva a vantaggio di una di esse.

Ma altra cosa è questo apprezzamento condizionato delle ipotesi, altro l'accettare un dato senza controllo, e come esponente di fatti bene accertati. Sono quindi prematuri i corollari clinici che lo Schlechtendahl [1] volle dedurre dai risultati delle ricerche di Justus, per spiegare la natura delle nefriti sifilitiche precoci.

---

[1] Lo Schlechtendahl (*Wiener Klinische Rundschau*, a. 1903, N. 32 e 33) dalla illustrazione clinica di un caso di nefrite sifilitica precoce conclude come in appresso:

La sifilide può in alcuni casi causare una nefrite sifilitica precoce su reni prima del tutto sani.

Lievi lesioni non rilevabili clinicamente sono determinate di frequente dalla sifilide sull'epitelio renale.

Queste lesioni sono riconosciute con la cura mercuriale, perchè il mercurio provoca il distacco e l'eliminazione di quelle cellule che dalla sifilide sono rese inadatte a vivere.

Il mercurio non produce alcuna irritazione nei reni sani; esso agisce solamente sulle cellule lese dalla sifilide.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Fig. 1.ª Sezione di una papula umida (Caso 1°) trattata con acetato di zinco, ecc., ecc. — Leggiera colorazione con carminio allume. (Koristka oculare 3; obiettivo 5). Precipitati giallo-bruni accumulati specialmente nell'epitelio; precipitati a forma cellulare nel derma.

Fig. 2.ª Particolare della stessa sezione. — Uguale colorazione. (Koristka oculare 4; comp. semiapocromatico 1/15").

Fig. 3.ª Infiltrato del derma subpapillare di una papula lenticolare (Caso 8°). Precipitati neri perinucleari. — Granuli gialli di pigmento sempre molto abbondanti nelle lesioni alquanto involute.

BIBLIOGRAFIA.

(1) Justus. — Ueber durch Syphilis bedingten Blutveränderungen (*Virchow's Archiv*, 140 e 148. — *Brit. J. of Derm.* 1896. Iubiläumschrift Schwimmer. Vedi *Archiv f. Derm. und Syphilis*, Vol. LVII.

(2) De-Michele. — Il mercurio nei tessuti. Ricerche microchimiche. — *Riforma Medica*, N. 169-170, luglio 1901.

(3) Gola Giuseppe. — Il comportamento del mercurio nell'organismo. — *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, Vol. VII, Fascicolo III e IV, pag. 208.

(4) Justus. — Die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe. — *Archiv für Derm. und Syphilis*, Bd. LVII, Fascicolo I e II.

(5) — Idem, pag. 25.

(6) Pollio. — Ueber die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, Bd. LX, Fasc. I.

(7) Kassai. — Ueber die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, Bd. LXII, Fasc. II e III, pag. 351.

(8) Fischel. — Ueber die Aktion des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe und den Versuch seines histochemischen Nachweis. — *Archiv f. Derm. und Syph.*, Bd. LXVI, Fasc. III, pag. 387.

(9) — l. c., pag. 389.

(10) — l. c., pag. 391-395.

(11) M. J. Almkvist. — Studi sperimentali sulla localizzazione del mercurio nei casi di intossicazione mercuriale. — *Nord. med. Archiv*, XXXVI, pag. 1. Riassunto nella *Semaine Médicale* (3 febbraio 1904).

(12) Gola Giuseppe. — l. c.

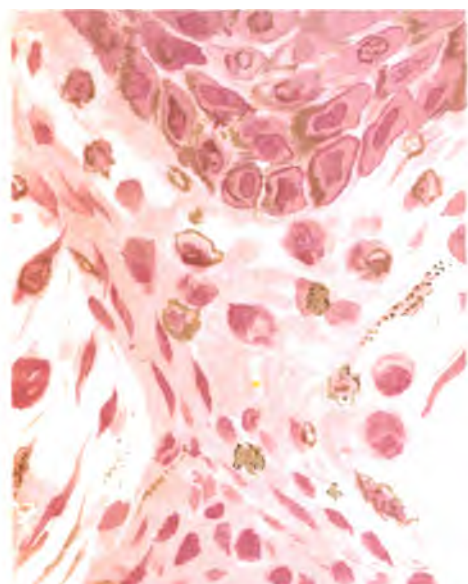



Fig. 2.ª

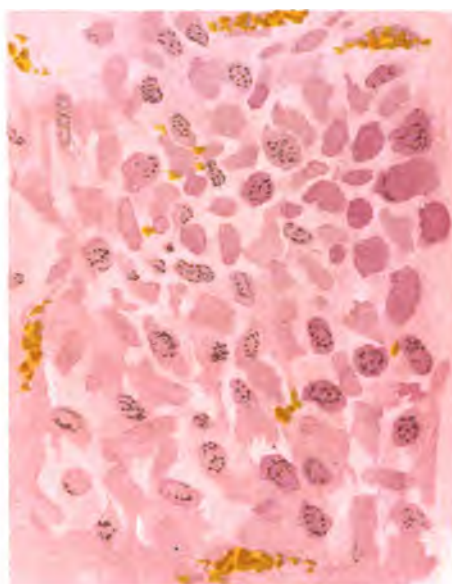



Fig. 3.ª

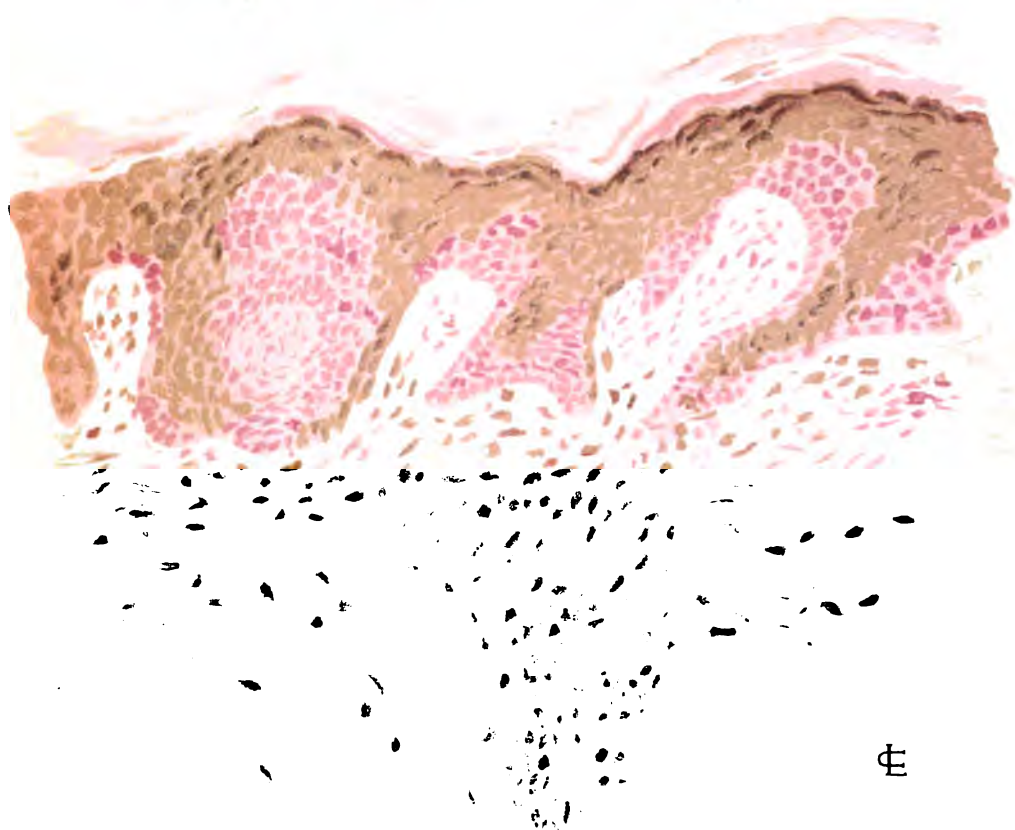
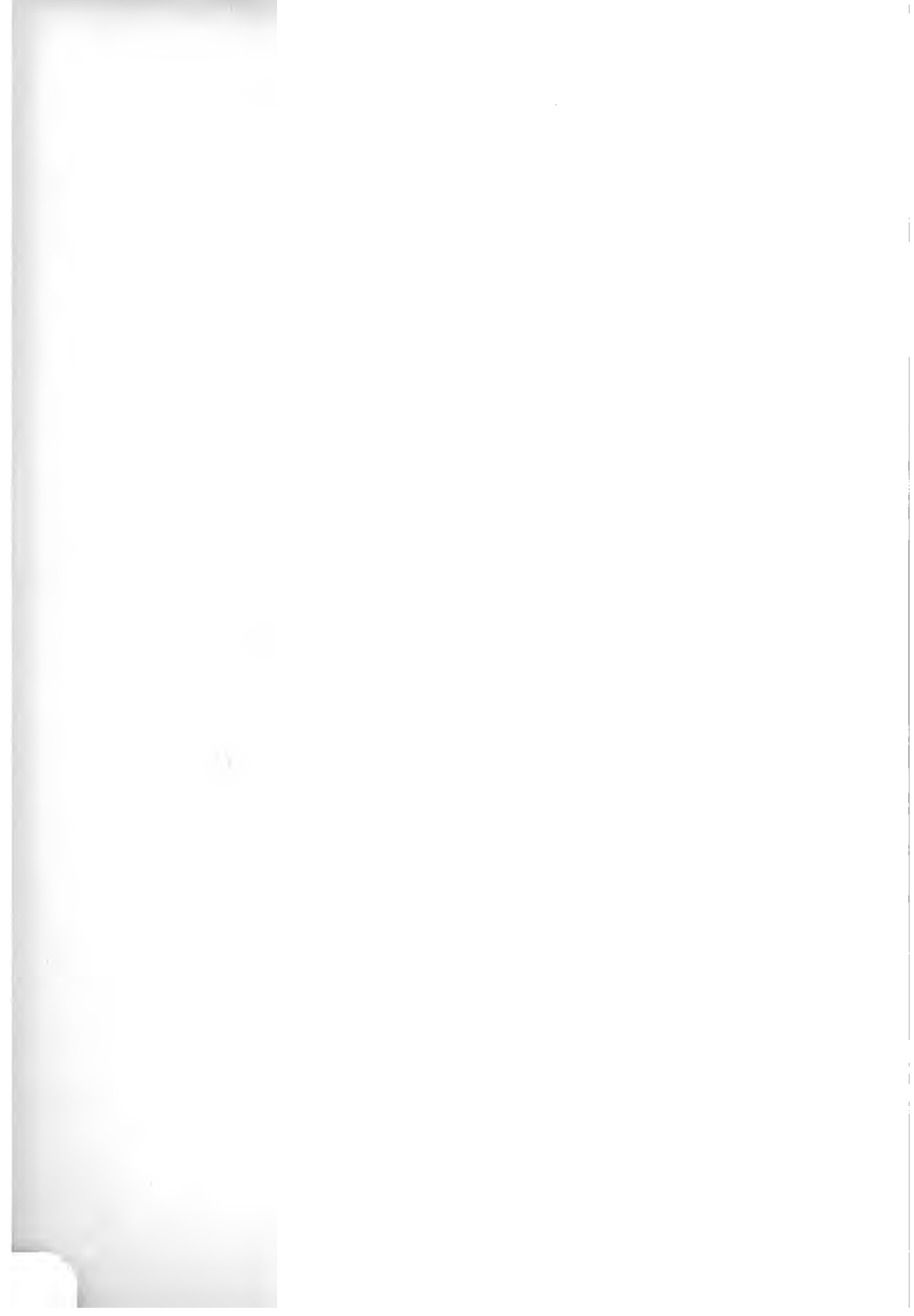



Fig. 1.ª

INTORNO ALLA SIGNIFICAZIONE ED IMPORTANZA DIAGNOSTICA DELLE CONCREZIONI LAMELLARI SEMINALI « *SYMPEXIONS DI ROBIN* » NEI CALCOLI E IN ALTRE MALATTIE DELLE VESCICHETTE SPERMATICHE E DEI CANALI EIACULATORI

Osservazioni cliniche e ricerche microscopiche

del **Prof. DOMENICO MAJOCCHI.**

Direttore della Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Bologna.

Quando Charles Robin scopriva nel 1860 entro l'umore seminale quelle singolari concrezioni fatte di tante sottili laminette, o separate, o riunite in ammassi, o saldate sotto foggia di rete, e chiamate dallo scopritore **Sympexions,** nessuno sarebbesi immaginato allora a quale e a quanta importanza avrebbero potuto esse ascendere nella diagnosi di alcune malattie degli organi genitali maschili (1).

Ma fu qualche anno dopo la scoperta del Robin che si presentò un caso di *colica spermatica* al dott. Reliquet accompagnata dall'emissione per l'uretra di alcuni calcoletti, i quali, esaminati dal Robin stesso, furono trovati contenere le *Sympexions* nella sostanza calcarea dei calcoletti sopramentovati. Dal risultato di queste ricerche venne subito dimostrato il valore diagnostico delle *Sympexions* e nello stesso tempo fu riconosciuta l'influenza delle medesime nella patogenesi dei calcoli seminali.

Infatti fu soltanto dopo il reperto microscopico del Robin che le considerazioni fatte dal Reliquet intorno al caso clinico da esso descritto, apparvero di maggiore importanza, sia sull'in-

---

(1) Ch. Robin, Leçons sur les humeurs normales et morbides du corps de l'homme. Paris, 1867.

terpretazione della patogenesi, sia sul meccanismo di espulsione dei calcoli seminali dall'uretra del paziente.

Nè sarà certamente senza utilità richiamare in riassunto il caso descritto dal Reliquet (1).

Trattavasi di un tale M. X.: parrucchiere, d'anni 35, ammogliato, di costituzione delicata, avente la fisionomia di un uomo assai affaticato. Dopo una prolungata emicrania, la quale si fece più frequente, allorchè incominciarono in lui le sofferenze nella funzione orinosa, emise dall'uretra, un anno prima della visita del Reliquet, dietro sforzi dolorosi una piccola massa di liquido bianco opaco. Ma più tardi si ripetè lo stesso accidente assai più bruscamente nell'atto dell'eiaculazione con un vivo dolore, irradiantesi dal perineo all'ano; uguale sofferenza si provocò nella evacuazione.

Da qui comincia uno stimolo frequente ad orinare che sale fino al tenesmo e dura parecchi giorni. Il premito doloroso si continua per 4 a 5 minuti dopo la orinazione, e si accompagna a dolori lancinanti verso l'ano e all'estremità della verga. In seguito a siffatte sofferenze, non solo è impossibile il coito, ma il solo desiderio venereo è sufficiente a provocare il forte dolore suddescritto, che si fa poi eccessivo nella erezione. In tali condizioni il paziente si portò dal Reliquet il 12 marzo 1874.

Visitatolo, il dott. Reliquet trova che una leggiera pressione fatta sul perineo provoca vivo dolore verso l'ano e verso l'estremità della verga. Tuttavolta una sonda n. 29 passa senza sforzi, provocando però nel suo passaggio e nella sua estrazione dolore nell'uretra profonda.

Colla esplorazione rettale trovasi la prostata alquanto più voluminosa per l'età del soggetto, specie nel suo lobo sinistro che si prolunga in addietro: parimenti la vescicola seminale della stessa parte è rigonfia uniformemente e senza nodosità, ma nello stesso tempo dolente sotto la pressione.

Il giorno seguente, evacuata l'orina mercè una sonda elastica, e iniettati 60 gr. d'acqua tiepida in vescica, fu, senza il minimo

---

(1) M. Reliquet, Oblitération du canal éjaculateur gauche par des Sympexions de la Vesicule seminale (colique spermatique). *Gazette des Hôpitaux civils et militaires.* Anne 47°, N. 102, pag. 809-811, 1874.

sforzo, introdotto dal Reliquet un *litotribo* esploratore, provocando dolore vivissimo soltanto nell'uretra profonda. Ma l'esplorazione più accurata non fa rinvenire il più piccolo calcolo e nessuna alterazione sulle pareti della vescica. Ritirato lo strumento, si provoca spasmo violentissimo nell'uretra profonda. Allora s'introduce una sonda elastica, la quale viene arrestata dal chirurgo sul colletto del bulbo: ma lo spasmo si fa così vivo dalla verga all'ano che il paziente si contorce e fa degli sforzi violentissimi per orinare, e passati due o tre minuti in tale stato, espelle coll'orina una grande quantità (40 circa) di piccoli corpi calcarei di colore bianco opaco, grandi quanto la testa di uno spillo, o di una lenticchia.

Questi piccoli corpi raccolti dal Reliquet presentano faccie piane e angoli smussati come i calcoli prostatici, ma la loro consistenza è molle, permodochè si sgretolano tra le dita. La loro massa è composta di materia bianca omogenea e non provvista di membrana involgente. Il liquido uscito dopo la loro emissione è sanguinolento. Prescritto il riposo e fatta una lavanda tiepida di acqua di seme di lino, dopo due ore si verifica un'altra minzione di urina sanguinolenta.

Il 14 marzo il Reliquet trova il paziente che orina a tutte le ore, ma l'orina non è sanguinolenta e soltanto mostra numerosi filamenti mucosi. Durano queste condizioni per alcuni giorni, ma col riposo e con clisteri di cloralio diminuiscono le sofferenze della minzione frequente, tantochè al 19 marzo riposa tranquillo nella notte. Dopo detto giorno si verifica un'eiaculazione senza dolore, come anche la defecazione non provoca disturbi.

Il 27 marzo riprende le sue occupazioni.

Dal Reliquet si fa diagnosi di *colica spermatica,* da obliterazione del canale eiaculatore sinistro per le *Sympexions* della vescicola seminale. Nell'esame microscopico del Robin le *Sympexions* separate dalla sostanza calcarea si mostrano come laminette opaline, semidiafane, aventi un diametro di 1 a 2 mm. e segnate da sottilissime strie rettilinee, parallele, assai ravvicinate le une alle altre. Trattate con acido acetico, la striatura sparisce e le *Sympexions* prendono un aspetto lucido ed omogeneo, e si fanno poco appariscenti nei loro contorni, ma nello stesso tempo numerosi zoo-

spermi, nascosti prima da queste strie, risaltano benchè impigliati nella massa dalle concrezioni.

Dal risultato dell'esame microscopico il Robin fa rilevare che queste *Sympexions*, scoperte nei calcoletti suddescritti, hanno gli stessi caratteri di quelle trovate nelle vescichette seminali degli individui sani. Senonchè da queste si allontanano alquanto, perchè le *Sympexions* nel paziente X. sono di un volume enorme, come ancora la loro consistenza è maggiore: in altri termini, esse non rappresentano altro che concrezioni normali, che hanno acquistato accidentalmente proporzioni gigantesche, continuando sempre ad immedesimarsi gli zoospermi, come avviene ordinariamente nello stato normale.

Ho voluto riassumere un po' dettagliatamente il caso suddescritto perchè è il primo, anzi l'unico, che io mi sappia, nella letteratura trattato con larghezza di particolarità cliniche. Malgrado ciò, fu lasciato cadere nella più completa dimenticanza, sebbene tanto prima quanto di poi fossero stati trovati altri esempi di calcoli nelle vescichette seminali e nei condotti eiaculatori.

Infatti già nel 1858 il Wolf pubblicava in Amburgo il caso di un calcolo rotondo, grosso come una ciliegia (che egli aveva trovato in un vecchio) risiedente in un ettasia di un dotto eiaculatore, vicino allo sbocco di questo.

Il caso è riassunto dal dott. Bekmann nei *Virchow's Archiv* (B. XV, 1858, p. 540) in una breve nota sotto il titolo " **Petrificirte Sperma** „ e molti attribuendo erroneamente l'osservazione al Bekmann non citano affatto il Wolf. Ma da questo breve riassunto non si può stabilire, se fu osservato il calcolo nel vivo, o nel cadavere. Una sola particolarità clinica è descritta, e cioè che una sonda potè essere spinta nel dotto eiaculatore fino al calcolo. L'importanza del caso sta in ciò che, dopo la decalcificazione del calcolo, si rinviene nel centro del medesimo un nucleo, che si lascia facilmente scomporre in tante fogliette, sebbene la sua stratificazione concentrica non sia evidente. E in questa massa di fogliette apparvero sotto il campo del microscopio piccole lamine epiteliali e numerosi zoospermi, i quali, non attaccati dagli acidi usati per sciogliere i sali, facevano mostra di sè sotto l'azione degli alcali.

Per questo reperto microscopico si ritennero queste piccole concrezioni del calcolo dovute a sperma pietrificato.

È vero che l'osservazione del Wolf riassunta dal Beckmann è anteriore a quella del Reliquet, ma in questa non si parla ancora delle *Sympexions*: si potrebbe tutto al più pensare che quelle fogliette, costituenti il nucleo centrale del calcolo fossero da ritenersi come *Sympexions*. Ma questo elemento morfologico delle vescicole seminali non è descritto microscopicamente con quei caratteri, che furono poi assegnati ad esso dal Robin. Laonde la sola presenza degli zoospermi poteva far conoscere in questo caso l'origine del calcolo.

E sotto questo rispetto potrei citare anche altri casi: uno del Paulisky (1859) in cui furono osservati parecchi corpiccioli delle vescicole seminali contenenti zoospermi; ed un altro del Kocher colla descrizione di un calcolo seminale formato da carbonato e fosfato di calce, in cui si scoprirono piccole masse di zoospermi: e da ultimo un altro caso ricordato dal Robin, in cui il calcolo analizzato chimicamente dal Peschier, rivelò il fosfato e carbonato di calce e piccola quantità di materia organica.

Devesi però tener conto che in tutti questi casi manca la storia clinica e si tratta per lo più di calcoletti raccolti dal cadavere. Ne consegue che non è dato conoscere quali fatti obbiettivi e subbiettivi si fossero svolti per la presenza di quei corpi estranei nelle vescichette spermatiche e nei canali eiaculatori.

Più tardi, distinti anatomo-patologi (1) e clinici della specialità ricordarono le concrezioni seminali (sympexions) facendo rilevare la presenza di zoospermi nella massa calcarea del calcolo seminale, senza dare però la descrizione microscopica della presenza delle *Sympexions*. Del pari si fa qualche cenno delle *Sympexions* dal Jullien e dal Taylor, i quali sulla guida del Robin richiamano alla memoria dei cultori delle malattie genito-urinarie queste speciali formazioni.

E qui potrei aggiungere *cinque* altri esempi di calcoli delle vescichette seminali, nei quali ho potuto preparare, non solo masse di zoospermi, ma ancora le stesse *Sympexions*. Di questo reperto

(1) Vedi i trattati del Birch-Hirschfeld, dello Ziegler, del Perls.

però sarà tenuto conto in uno speciale lavoro sopra i calcoli delle vescichette seminali.

Per ora mi limito a descrivere tre osservazioni cliniche, raccolte in questi ultimi anni, le quali per molti rispetti si avvicinano al caso del Reliquet, e che qui appresso vengo ad esporre:

Osservazione I. — Un giovane di 28 anni, impiegato, viene a farsi visitare da me nel marzo 1902.

Narra di essere stato affetto da uretrite blenorragica antero-posteriore, che dura da tre anni e che fu seguita da orchi-epididimite e deferentite sinistra. Dell'uretrite ebbe varie recrudescenze: ma alla fine del secondo anno di malattia, accompagnata da dolori assai forti nel mingere, notò l'espulsione di piccole concrezioni dall'uretra. I dolori nella urinazione erano assai violenti, irradiantisi dall'ano alla punta dell'asta. Talvolta i dolori si facevano sentire anche in corrispondenza del canale inguinale sinistro, tantochè il paziente doveva incurvarsi e comprimere la detta parte.

Dietro sforzi e contorcimenti violenti nella minzione, uscì la prima volta coll'orina una piccola massa bianco-giallastra accompagnata da un liquido lattescente, leggermente filante. Vista dal medico, la detta massa fu ritenuta come concrezione urica, in altri termini una *renella*.

Bagni caldi e l'uso interno di acque alcaline giovarono grandemente al paziente, tantochè questo ben presto si rimise dal generale abbattimento riportato dalla malattia. Ma dopo tre o quattro mesi si rinnovarono presso a poco nello stesso grado le sofferenze sotto forme di violenta colica, accompagnata da tenesmo vescicale, durante la quale furono emesse dal paziente altre tre renelle simili alla precedente.

È d'uopo qui ricordare che il paziente aveva l'eiaculazione dolorosa, e talvolta il dolore era così violento nell'atto d'eiaculare che egli avvertiva un'emissione incompleta dello sperma, in altri termini una *retroeiaculazione:* talora anche durante la defecazione si verificava forte spasmo dall'ano alla punta dell'asta.

Fu ripetuta anche questa volta la stessa cura, con ottimo risultato. Ma non passarono due mesi che si verificò un'altra colica violenta, seguita dall'emissione di parecchi piccoli corpicciuoli bianco-giallastri insieme a un liquido muco-sanguinolento.

E così, secondo quanto narra il paziente, fino al marzo 1902 ebbe a soffrire sei volte di queste forme di coliche, emettendo sempre nella minzione piccoli calcoli bianco-giallastri. Fa d'uopo rilevare che nelle ultime due volte l'uscita delle concrezioni fu accompagnata da emorragia, che si ripetè per due giorni e così anche il dolore nella minzione si prolungò per qualche giorno.

In tali condizioni venne il paziente, come dissi, nel marzo 1902 per domandare il mio parere intorno alle sofferenze sopradescritte: e prima anche di narrarmi la storia della sua malattia mi mostrò parecchie delle concrezioni emesse in diversi tempi durante le coliche sopradescritte.

In questo momento il paziente era calmo e non accusava sofferenze nei genitali, trannechè una certa frequenza nella minzione, specie in alcuni giorni; ma di solito poteva egli trattenere le orine tre, o quattro ore durante la giornata. Al contrario egli si lamentava ancora che nel coito l'eiaculazione era alquanto dolorosa, come ancora durante la defecazione emetteva bene spesso una certa quantità di liquido prostatico.

L'esame delle orine colla prova del Tompson mostrava ancora alquanto torbido e con parecchi filamenti il 1° bicchiere e meno torbido e con minor numero di filamenti il secondo.

L'esplorazione mercè una sonda elastica n. 18 si faceva liberamente, provocando un leggiero dolore poco al disotto del bulbo.

Colla esplorazione rettale potei riscontrare la prostata alquanto ingrossata e dolente più in corrispondenza del lobo sinistro, ma la vescicola spermatica di questo lato non mi fece rilevare alcuna sensibile alterazione nel suo volume.

Furono prescritti nel momento bagni caldi insieme alla cura *meccanica* mercè il passaggio di sonde metalliche. Nella stagione estiva furono consigliati i bagni *salsoiodici* di Salsomaggiore. Da questo trattamento curativo il paziente ritrasse grande beneficio, poichè ebbe a cessare l'eiaculazione dolorosa e, fino a pochi mesi fa, non si era più verificata alcuna delle coliche sopradescritte.

Esame dei piccoli calcoli. — Sono parecchi, ma alcuni di essi sono stati schiacciati dal paziente e ridotti sotto forma di un pulviscolo bianco-giallastro. Se ne notano però tre o quattro della grandezza di un seme di canape, di colore giallastro, di superficie irregolare, facili a sgretolarsi. Stemperata con acqua distillata una piccola quantità del pulviscolo suddescritto e fattine alcuni preparati microscopici per disseccamento, colorati con soluzione di eosina, vengono messi in evidenza numerosi zoospermi isolati, o aggruppati e assai bene conservati nei loro caratteri morfologici.

Si scorgono ancora parecchie *Sympexions* in forma di laminette quadrangolari, irregolari, reticolate, ricche di granuli alcune, altre omogenee contenenti molti zoospermi, dei quali evidentissima è la testa intensamente colorata. Nello stesso preparato microscopico spiccano parecchie cellule epiteliali, alcune rotondeggianti, altre ovali e taluna anche caliciforme con incipiente degenerazione jalina. Misti a detriti notansi molti microrganismi sferici e bacillari. Ripetuto lo stesso esame sopra alcuno dei calcoletti già descritti, si ottiene lo stesso reperto microscopico.

Diagnosi. — Uretrite cronica posteriore, prostatorrea, colica spermatica con emissione di calcoli seminali.

OSSERVAZIONE II. — N. N., di 42 anni, possidente, dedito a vita sedentaria, riportò una blenorragia quattro anni or sono, che curò ben poco, tenendo in principio nascosto il male, pel quale si affidò alle mani degli empirici.

Tuttavolta dopo sei mesi circa migliorò alquanto: ma passato qualche tempo ebbe tutto ad un tratto una nuova recrudescenza, e in questo momento si verificò un'epididimite sinistra. Curato dal medico, dopo due mesi guarì dall'epi-

didimite e dai sintomi acuti dell'uretrite, sebbene a quanto pare non fosse cessato completamente lo scolo.

Ma passati alcuni mesi incominciò a provare dolore nell'orinare, con minzioni assai frequenti. In tali condizioni si sviluppò una nuova epididimite nell'altro testicolo, la quale però dopo un mese di cura guarì perfettamente.

Continuando nell'uso dei balsamici, il paziente afferma che la blenorragia scomparve dopo 5 mesi. Tuttavolta egli avvertiva di tanto in tanto dolori verso l'ano, e nel defecare notava l'uscita di un liquido biancastro, mucoso, filante; inoltre avvertiva in qualche momento una certa frequenza nell'orinare, e allora le orine si facevano alquanto più torbide.

Dopo un anno e mezzo continuavano con varia vicenda i suddetti disturbi e sopra tutto l'uscita del liquido mucoso nella defecazione. Inoltre il paziente aveva frequenti polluzioni notturne, talvolta dolorose.

Visitato da un chirurgo, fu ritrovata una prostatite con ipertrofia prostatica.

In queste condizioni il paziente rimase per tre anni: e fu dopo il terzo anno che in seguito ad una forte stipsi avvertì nella defecazione, oltre l'uscita dell'umore prostatico, un vivo dolore che dall'ano si irradiava alla punta dell'asta. Ma il dolore si faceva sentire anche lungo il cordone spermatico e nel testicolo corrispondente. Questi dolori vennero improvvisamente e sotto forma di un accesso di colica.

E nel fare sforzi violenti emise con vivo dolore tre corpicciuoli, due della grandezza di un grano di miglio e il terzo grosso quanto un granello di canape, di colore bianco-giallastro, molli, facilmente frangibili, insieme ad una sostanza muco-sanguinolenta. Nello stesso giorno ebbe due minzioni dolorose e accompagnate da emorragia.

Curato mercè l'uso dei purgativi e dei bagni tiepidi, il paziente guarì da tutte queste gravi sofferenze e specie dalle minzioni dolorose.

In questo stato venne a farsi visitare da me nell'agosto 1902 e mostrommi due dei calcoletti espulsi nel modo sopradescritto.

L'esame delle orine colla prova del Tompson fece rilevare numerosi piccoli filamenti anche nel secondo bicchiere: coll'esplorazione rettale si riscontra ipertrofia prostatica, specie nel lobo sinistro.

Il paziente nella defecazione avverte ancora prostatorrea.

Si prescrivono irrigazioni a doppia corrente e instillazioni nell'uretra profonda col nitrato d'argento, unitamente a bagni tiepidi: siffatta cura porta un grande miglioramento dopo 50 giorni: ma passato questo tempo il paziente non si fece più rivedere, nè fin qui si ebbero più notizie di lui.

Esame dei calcoli. — Sono due corpicciuoli, uno della grandezza di un grano di miglio e l'altro di un grano di canape, di colore bianco-giallastro, friabilissimi: stemperati con poca quantità di acqua distillata e ridotti a poltiglia, con questa furono fatti alcuni preparati microscopici colorati colla soluzione acquosa di *eosina-orange* e chiusi dopo il disseccamento in balsamo.

L'esame microscopico fa rilevare la presenza di molti zoospermi isolati e di parecchie *Sympexions*, ricche anch'esse di zoospermi. Molte cellule epiteliali

di varia forma e detriti granulari e numerosi microrganismi si trovano insieme agli elementi suddescritti.

Diagnosi. — Uretrite posteriore cronica, prostatorrea, calcoli seminali.

OSSERVAZIONE III. — A. L., meccanico-dentista di una città delle Marche, di anni 33, celibe. Venne il 20 gennaio 1904 a farsi visitare nel mio privato dispensario, perchè affetto da uretrite cronica e da prostatorrea.

Il paziente afferma di avere riportato più volte la blenorragia, la quale fu curata con metodi assai diversi: ma dopo varie vicende di recrudescenze e di miglioramenti si ridusse a minime proporzioni, senza però scomparire completamente. Infatti dopo due anni dal contagio blenorragico rimaneva ancora una certa frequenza nell'orinare, la quale in certi momenti aumentava di grado. Tale stato durò per alcuni anni, finchè, visitato da un medico, fu trovato che si era stabilita in esso una prostatite con leggiera ipertrofia prostatica e conseguente prostatorrea.

Le cure interne e locali, fatte con diversi metodi, apportarono un qualche miglioramento nelle sofferenze relative alla funzione orinaria, ma continuava sempre la *prostatorrea* più o meno frequente ed abbondante.

Un anno fa, narra il paziente di essere stato colto da dolori fortissimi all'ano, propagantisi alla punta della verga, accompagnati anche da tenesmo vescicale, e che, dietro sforzi violenti e dolorosi, emise dall'uretra alcuni calcoletti nella minzione. Questa forma di colica però non sorse nell'atto del coito.

Dopo l'uscita di queste concrezioni il paziente migliorò subito dalle sue sofferenze.

Ma non passarono alcuni mesi che le sofferenze si rinnovarono e dietro grandi sforzi nel mingere si ebbe una nuova espulsione di calcoli, sempre fuori del coito. Il numero totale dei calcoli, emessi in due volte dal paziente, sale circa a 30.

Il 20 gennaio prossimo passato venne il paziente a farsi visitare da me mostrandomi una raccolta di parecchi calcoletti espulsi in un ultimo accesso di colica insieme ad una sostanza muco-sanguinolenta. Siccome il paziente accusava ancora l'uscita di uno scarso liquido mucoso, dall'uretra così fu raccolto questo in piccola quantità sopra due portaoggetti per farne l'esame microscopico.

Il risultato di questo esame fu negativo per il gonococco, mentre nel preparato microscopico si rinvennero, oltre un numero discreto di epiteli uretrali, parecchi microrganismi sotto forma di cocchi e di bacilli.

Esame dei calcoli. — Come si vede nella fig. 1 sono *sette*, di vario volume da un grano di miglio ad una lente, di colore bianco-gialliccio, irregolari nei loro contorni e assai fragili.

L'esame microscopico, eseguito collo stesso metodo, ha fatto rilevare parecchie *Sympexions* di varia grandezza, di forma quadrangolare, o irregolare, alcune di aspetto omogeneo, altre di apparenza granulosa e contenenti nella loro spessezza numerosi zoospermi. Si trovano anche zoospermi in gruppi e isolati assai

ben conservati e intensamente tinti con soluzione di *eosina-orange*. Inoltre spiccano nel preparato parecchi epiteli di forma ovale con incipiente degenerazione ialina, numerosi cocchi e bacilli, questi ultimi col carattere del colibacillus.

Diagnosi — Uretrite cronica posteriore, prostatorrea, emissione di calcoli seminali.

Brevi considerazioni.

Premesse le storie cliniche dei tre casi sopradescritti, si presenterebbero allo studio parecchie questioni concernenti la patogenesi dei calcoli seminali. Ma nel presente lavoro mi limiterò soltanto a rispondere ad alcuni quesiti, riguardanti certe particolarità cliniche e il valore diagnostico di queste concrezioni.

1° *Quale è la frequenza dei calcoli seminali?* — Come si è detto, pochissimi sono i casi di calcoli seminali raccolti nella letteratura, e questi, o furono trovati accidentalmente nelle necroscopie, o talvolta in seguito di atti chirurgici eseguiti sulle vescichette spermatiche. Di casi clinici bene accertati avvi solo quello sopradescritto del Reliquet, la cui importanza, a mio avviso, potè salire in alto grado dopo le ricerche microscopiche fatte dal Robin sopra il materiale espulso dal paziente nella minzione. All'unico caso del Reliquet oggi si aggiungono i tre, da me sopradescritti, e raccolti dal 1902 a oggi. Sarà un'accidentalità: ma confesso che mi ha colpito la brevità del tempo, nella quale mi fu dato di osservare i tre casi di calcoli seminali da *Sympexions*. Il che mi conduce a ritenere che la rarità di queste concrezioni sia dovuta in gran parte alle scarse conoscenze che si possedevano fin qui sopra la natura di questi prodotti delle vescichette spermatiche, e conseguentemente alla mancata osservazione clinica nel momento della loro espulsione durante la minzione. Ma sopratutto si deve alla poca importanza che forse fu data fin qui ai calcoli suddetti, considerati di altra origine, anche quando venivano mostrati ai curanti medesimi.

Infatti riandando indietro colla mente, ricordo di avere veduto, parecchi anni or sono, un caso del genere in un paziente affetto da uretrite posteriore cronica e prostatorrea, il quale in seguito a forti dolori potè espellere piccolissime concrezioni, che io stesso ritenni quali renelle uriche, dovute ad artritismo gottoso del soggetto.

Ma, dopochè ho cominciato a rivolgere con maggiore insistenza l'attenzione a queste concrezioni, mi sono convinto che esse debbano essere più frequenti di quello che si è creduto fin qui: dappoichè, come dirò più tardi, a me fu dato riscontrare le *Sympexions* in qualche contingenza assai diversa da quella della *colica spermatica* del Reliquet. Laonde io credo di non andare errato nell'affermare che l'osservazione clinica, diretta con speciale accortezza alla ricerca di queste concrezioni, in parecchie contingenze patologiche delle vescichette spermatiche ci farà riconoscere *statisticamente* una maggiore frequenza dei casi clinici sopradescritti.

2° *Quali caratteri morfologici presentano i calcoli seminali da Sympexions?* — Dalla narrazione dei casi clinici e dai reperti ottenuti nelle necroscopie, possiamo stabilire in generale che i calcoli seminali (**seminaliti**), emessi colle urine, si presentano come corpi di colore bianco giallastro, di consistenza molle, anzi bene spesso fragilissimi, e di vario volume, da un seme di papavero e di canape a quello di una lenticchia (fig. 1): talvolta però possono arrivare al volume di un pisello o anche di una ciliegia, come quello trovato dal Wolf e riportato dal Beckmann.

Al contrario i calcoli seminali incuneatisi, o nelle vescichette spermatiche, o nei canali eiaculatori (dei quali possiedo 5 esemplari) sono in generale più voluminosi dei primi, di colore bianco-giallastro e giallo-intenso, di consistenza più dura. Rispetto alla loro forma i calcoli seminali sono rotondeggianti, ovali, irregolari nei loro contorni, scabrosi e come granulosi nella loro superficie.

Riguardo alla loro composizione chimica poco si sa fin qui, stante la scarsezza del materiale da esaminare. Tuttavolta le analisi fatte, sia nei calcoli seminali emessi per l'uretra, sia in quelli trovati entro le vescichette spermatiche, hanno dimostrato concordemente che essi risultano di fosfato e di carbonato di calce unitamente ad una certa quantità di sostanza organica. Anche le ricerche chimiche, fatte da me, confermano questo reperto.

La maggiore importanza deve certamente attribuirsi ai caratteri microscopici dei calcoli seminali. Facendo preparati col metodo, che io seguo da qualche anno per queste ricerche, basato sulla colorazione dell'*eosina-orange*, si possono ottenere risultati brillan-

tissimi per la dimostrazione degli elementi istologici contenuti in queste concrezioni (1). E di questi elementi istologici alcuni hanno, direi quasi, una significazione *specifica* in quantochè sono caratteristici di queste concrezioni: altri invece hanno un valore relativo perchè possono trovarsi in diverse formazioni calcolose.

a) Innanzi tutto spiccano nel preparato microscopico *zoospermi*, o separati, o aggruppati, intensamente tinti in rosso quasi rubino. Ciò che sorprende, è lo stato di conservazione nel quale essi trovansi, dopochè rimasero per un tempo assai lungo involti dai sali calcarei, e dopo anche la decalcificazione seguita dai diversi atti della preparazione. La testa degli zoospermi è sempre la parte meglio conservata, ma anche la coda è bene spesso visibile in tutta la sua interezza (fig. 3), piegata in diverse direzioni, ovvero attorcigliata. Tutte queste particolarità ho verificato anche negli zoospermi trovati nei calcoli delle vescichette spermatiche.

b) Ma l'elemento caratteristico di questi calcoli è dato dalle *Sympexions* (2), le quali costituiscono la parte essenziale dei medesimi. Come si è detto più sopra, le *Sympexions* sono formazioni lamellari rotondeggianti, o quadrangolari, o irregolari nei contorni, bene spesso fenestrate, o a foggia di rete, sottili, ma resistenti: la loro grandezza è varia, e in queste concrezioni sono sempre assai grandi, talvolta enormi, in confronto a quelle che trovansi nel contenuto seminale delle vescichette spermatiche. Misurano 1, 2, 3 mm. di diametro. Quando sono incolori si mostrano di aspetto omogeneo, o leggermente striate: ma colorate colla solu-

---

(1) *Metodo di preparazione delle Sympexions*:

1° Stemperare il calcolo con poca quantità d'acqua distillata sterilizzata fino ad ottenere un liquido *lattescente*.

2° Spalmare col detto liquido lattescente alcuni portaoggetti e disseccarli immediatamente alla lampada.

3° Colorarli con una soluzione acquosa di *eosina-orange* (2 %) riscal dandola leggermente.

4° Lavare il preparato con acqua distillata per togliere l'eccesso del colore.

5° Disseccamento del preparato, e rischiaramento del medesimo con olio di garofani e con xilol.

6° Chiusura in balsamo.

(2) Da συνπῆξις concrezione.

zione di eosina-orange si presentano finamente granulose e di solito riccamente coperte di zoospermi. Di questi spiccano, come ho detto, prevalentemente le teste, mentre la loro coda è quasi sempre nascosta nella spessezza delle *Sympexions*. È d'uopo però distinguere gli zoospermi normali da quelli in degenerazione. I primi, benchè aderenti alla sostanza delle *Sympexions*, sono intensamente colorati in rosso-rubino e regolari per forma e per volume: i secondi sono di colore rosa-pallido, rigonfiati e deformati per avere subíto una degenerazione ialina. Ed è però che essi tendono a fondersi, dando luogo molti di essi alla formazione di corpuscoli ovali, o angolosi di aspetto omogeneo (fig. 2); anzi parecchi di questi ultimi col tempo spariscono, immedesimandosi colla sostanza della concrezione lamellare.

Questi sono i principali caratteri morfologici, che mostrano d'ordinario le *Sympexions*, le quali, come dimostrerò in altro lavoro, traggono la loro origine dall'epitelio di rivestimento delle vescichette spermatiche per una speciale metamorfosi ialina di esse: più tardi si fondono insieme, dando luogo a laminette sottili di varia forma e grandezza. Ciò che avvi di particolare, è che nello sviluppo delle *Sympexions* un grande numero di zoospermi viene come attratto da esse, per modochè si distinguono sempre da qualsiasi altra formazione, o epiteliare, o mucosa. Compiutasi la loro costituzione, le *Sympexions*, o rimangono nel liquido delle vescichette spermatiche, o più raramente si addossano, si stratificano e, mercè il deposito di sali, vengono a calcificare.

c) Alle *Sympexions* vanno compagne molte cellule epiteliali delle vescichette spermatiche, ora isolate, ora riunite in piccoli gruppi: sono cubiche, o ovali, o rotondeggianti, specie dopo il rigonfiamento, e bene spesso si scorge in esse l'incipiente degenerazione ialina (fig. 3).

d) Non mancano in nessun preparato microrganismi assai bene colorati, specie colle doppie colorazioni: si mostrano sotto forma di *cocchi* in amassi, o di *diplococchi*, ai quali si unisce quasi sempre un *bacillo*, che avrebbe molti caratteri del *colibacillus*. Ma intorno a questo punto dell'esame microscopico spero di dare ragguagli più esatti, quando avrò il materiale fresco del 3° caso (che tengo sempre in osservazione), sul quale tenterò la cultura

dei detti microrganismi per isolarli e determinarne la specie, potendo essi prender parte alla genesi dei calcoli seminali.

e) Nei preparati microscopici incolori si notano anche parecchi cristalli aghiformi e quelli ben noti di triplo fosfato.

3° *In quali condizioni patologiche si ha la formazione di queste concrezioni e come avviene la loro espulsione?* — Senza entrare nella etiologia dei calcoli seminali devesi innanzi tutto notare nei tre casi, da me descritti, la precedenza di un'uretrite posteriore (che piglia sempre un decorso cronico), seguita d'ordinario da prostatite, epididimite e deferentite. Questi precedenti blenorragici uretrali non sono descritti nel caso del Reliquet, sebbene si abbia ragione di credere che vi siano stati; poichè dalla storia anamnestica, si apprende che il paziente da un anno, senza cause apprezzabili, ha provato un forte dolore nell'orinare, ed ha avuto anche *prostatorrea.*

Comunque, tali lesioni, riscontrate nei casi clinici fin qui studiati da me, possono preparare condizioni locali atte al ristagno dello sperma e conseguentemente all'inspessirsi e calcificarsi di esso e quindi alla formazione delle concrezioni seminali. Infatti in quasi tutti i pazienti trovasi un'eiaculazione dolorosa, e in alcuno di essi l'eiaculazione incompleta, o anche una *retroeiaculazione.* Questa grave alterazione nella funzione genitale ha la sua ragione bene spesso, o in un restringimento degli sbocchi dei canali eiaculatori, ovvero in una stenosi di qualche tratto dei medesimi, specie di quel tratto che attraversa la prostata. È agevole comprendere come il meccanismo della eiaculazione venga in tal maniera ostacolato e come debbano verificarsi la distensione della vescichetta spermatica e l'accumulo dell'umor seminale con alterazione di questo.

Nel caso descritto dal Reliquet questo importantissimo fatto clinico dell'ettasia della vescichetta fu riscontrato mercè l'esplorazione, essendo stato esaminato il paziente sotto il parossismo doloroso; laddove nei casi miei non si ebbe tale reperto, perchè ciacuno dei pazienti fu esplorato nel periodo di sosta.

Del resto siffatti disturbi funzionali si rivelano con forma dolorifica speciale e spesso col carattere di colica, denominata **spermatica** dal Reliquet. Il parossismo dolorifico colpisce il pa-

ziente, talvolta nell'atto del coito durante l'eiaculazione; tal altra incomincia, o con frequenza di minzione, o con tenesmo vescicale, o con dolore forte, irradiantesi dall'ano alla punta dell'asta, e non raramente anche nel funicolo spermatico di un lato. In tali condizioni di violenti sforzi dolorifici avviene l'emissione dei calcoli seminali, la quale può ripetersi più volte nello stesso paziente.

Rispetto al meccanismo della loro espulsione, molto giustamente ritiene il Reliquet che ciò debba avvenire per la contrazione delle vescichette spermatiche nell'atto del coito. Allora i calcoli vengono spinti nel canale eiaculatore, ove possono arrestarsi e obliterarlo: da questa obliterazione prendono punto di partenza tutti gli altri sintomi dolorifici, come frequenza nella minzione, spasmo nell'erezione, nella eiaculazione e nella defecazione. Più tardi per una nuova eiaculazione possono essere cacciati nell'uretra ed emessi colla orinazione.

Ma se questo è il meccanismo più comune e più logico della espulsione dei calcoli seminali dalle vescichette spermatiche, non in tutti i casi però si deve esso verificare così. Che la contrazione delle vescichette spermatiche spinga i calcoli nel condotto eiaculatore, obliterandolo, ovvero anche li cacci da questo nell'uretra, nessuno potrebbe negarlo: come ancora, che un nuovo atto eiaculatorio possa cacciare nell'uretra un calcolo seminale, incuneatosi nello sbocco del canale eiaculatore, sarebbe molto verosimile. Ma in alcuno dei casi miei l'espulsione dei calcoletti seminali avvenne fuori dell'atto eiaculatorio e più specialmente dietro sforzi violenti nel mingere e nel defecare.

Ora il meccanismo dell'espulsione dall'uretra può, in questo caso, intendersi, a mio avviso, in maniera alquanto diversa da quella del Reliquet. Quando un calcolo seminale, spinto dalla contrazione di una vescichetta spermatica, venga ad arrestarsi, o nel tratto prostatico, o vicino allo sbocco del canale eiaculatore, può essere cacciato fuori da questo mercè violente contrazioni del *Muscolo compressore* dell'uretra posteriore *(compressor partis membranaceae)* e forse anche dal *Muscolo prostatico* esterno, nella stessa guisa, colla quale avviene appunto l'espulsione dei filamenti muco-epiteliali e muco-purulenti dai canali eiaculatori stessi.

Per questi due modi di vedere si può dare una sufficiente spiegazione intorno al meccanismo d'introduzione dei calcoli seminali dalle vescichette spermatiche nei canali eiaculatori, come pure si riesce a comprendere in quale momento e per quali forze possono essere espulsi dall'uretra nell'atto della minzione e della defecazione.

4° *Quali sono i criteri clinici per la diagnosi dei calcoli seminali, quale il loro valore semeiologico e da ultimo quali le indicazioni curative più adatte?* — Rispetto al primo punto del quesito è d'uopo rilevare che la diagnosi clinica di queste concrezioni può andare incontro a non poche difficoltà.

Dappoichè non sempre si può trovare l'osservatore nelle condizioni favorevoli del Reliquet, il quale potè esplorare il paziente sotto l'accesso della *colica spermatica*. In ogni modo l'anamnesi, raccolta con diligenza, può fornirci criteri diagnostici preziosi, anche quando il paziente non abbia conservato il materiale espulso dalla propria uretra.

E sotto questo rispetto si terrà conto: *a*) Dei *precedenti blenorragici* uretrali, specie quando vi fu uretrite posteriore, seguita da prostatite, da prostatorrea, da deferentite e da epididimite; non è escluso però che si possano avere calcoli seminali quando manchino dette lesioni.

b) Vengono appresso i *fatti subbiettivi*, come si svolsero nel caso del Reliquet sotto forma di *colica spermatica*, la quale, come si è detto, ha origine da lesa funzione genitale; e giustamente il Reliquet fonda il diagnostico delle concrezioni seminali su questi due fatti subbiettivi: 1° *sul dolore che sorge bruscamente nell'atto del coito e si fa vivissimo nella eiaculazione*; 2° *sul ripetersi del dolore in ogni erezione* e in ogni desiderio del coito. Le forti contrazioni delle vescicole seminali e il *crampus uretrae* per lo spasmo del muscolo *compressore dell'uretra posteriore* danno ragione di quei violenti dolori, allorchè sia ostacolato il canale eiaculatore.

c) L'esame locale mercè l'esplorazione per la via del retto farà riconoscere lo stato delle vescichette spermatiche, sopratutto la distensione delle medesime per il ristagno del contenuto seminale e la dolorabilità di esse sotto la pressione del dito.

d) Ma l'esame microscopico dei calcoli espulsi dal paziente ci darà la sicurezza diagnostica sulla loro origine nella presenza

di quell'elemento caratteristico e, come ho detto, *specifico* delle *Sympexions*.

Questo infatti non si trova in nessun altro organo dell'apparato genitale e, come fu notato più sopra, si origina per degenerazione ialina dagli epiteli delle vescichette spermatiche. Or bene, col metodo di preparazione da me proposto, viene facilmente ad esser messa in evidenza qualsiasi forma di *Sympexions:* ed è però che, trovato questo elemento accompagnato da presenza di zoospermi, la diagnosi rimarrà dimostrata in modo assoluto.

Ma per stabilire più esattamente il valore semeiologico delle *Sympexions* sarebbe necessario ricercare in quali condizioni patologiche possiamo trovarle. Intorno a questo punto non può dirsi ancora l'ultima parola. L'osservazione clinica, condotta con acume ed assiduità e coadiuvata da ricerche microscopiche ripetute, potrà estendere la significazione semeiologica di queste concrezioni. Intanto per i casi, occorsi fin qui, possiamo affermare che le *Sympexions* sono proprie di alcune infiammazioni croniche delle vescichette spermatiche *(spermatocistiti)* consecutive, come si è detto, ad uretriti posteriori.

Ma le dette concrezioni possono, a mio avviso, indicare altri processi morbosi di questi organi, avendo io trovato più volte le *Sympexions* in certe forme simulanti prostatorree. Laonde a me pare che alcuni processi degenerativi delle vescichette medesime, ettasie parziali delle loro trabecole e stenosi di qualche tratto, o degli sbocchi dei canali eiaculatori, possono rivelarsi al clinico colla presenza delle concrezioni da *Sympexions*.

Che se la formazione delle dette concrezioni è facile in tutte queste contingenze patologiche, altrettanto però non è agevole la loro naturale espulsione, come anche la rimozione loro dalla propria sede. E fin qui la terapia dei calcoli seminali è molto ristretta: possiamo dire in generale che, oltre la cura sintomatica saranno sempre da consigliarsi i bagni caldi, il sondaggio, anche metallico, e sopratutto il massaggio delle vescichette e della prostata per la via rettale. Un atto chirurgico cruento potrà essere riservato pei casi, nei quali le altre cure riuscirono infruttuose.

Ma studi ulteriori sopra questo interessante argomento potranno aprire meglio la via, non solo alla diagnosi, ma ancora alla terapia di queste speciali produzioni calcolose.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

Fig. 1. Fotografia dei sette calcoletti emessi dal paziente A. L.

Fig. 2. Parte di una Sympexion in cui si vedono zoospermi normali, e in via di degenerazione ialina.

Fig. 3. Zoospermi isolati con epiteli delle vescicole spermatiche, preparati dai calcoletti seminali.

Fig. I.

Fig. II.

Fig. III.

Clinica Dermo-Sifilopatica del R. Istituto di Studi Superiori di Firenze

PITIRIASI RUBRA PILARE A DECORSO ANOMALO

Nota del **Prof. CELSO PELLIZZARI.**

Giuseppe C., giovanotto di 16 anni, regolarmente conformato e discretamente robusto, con masse muscolari e pannicolo adiposo proporzionati all'età, è figlio di genitori tuttora viventi e dimoranti a San Miniato a Tedesco (Prov. di Firenze) dove insieme al padre esercita il mestiere di falegname. È il quinto di sei figli, tutti viventi, dei quali nessuno ha sofferto o soffre di malattie della pelle. I dati relativi alla famiglia, superflui qui, saranno riferiti a momento opportuno.

Dell'anamnesi ci preme soltanto far rilevare subito che la madre dell'infermo soffriva di catarro intestinale al momento nel quale rimase incinta di lui: che peggiorò durante la gravidanza; e nel puerperio l'enterite fu così grave da mettere in serio pericolo la sua vita ed ebbe in quell'occasione fenomeni convulsivi. Purtuttavia allattò il suo bambino, il quale crebbe malaticcio e stento; ed al periodo della dentizione e dopo soffrì di un catarro intestinale ostinatissimo. Successivamente andò guadagnando tanto da poter divenire perfino un forte mangiatore: ma senza ingrossare e ingrassare proporzionatamente; soffrendo invece di tempo in tempo di dolori ventrali, d'indigestioni, ed un anno fa finalmente ebbe un corso di febbri per circa un mese, che furono giudicate di origine intestinale. (1) Di altre malattie ha avuto il morbillo ed

(1) Tali febbri furono addirittura chiamate *gastriche*; ma a dichiarazione dell'infermo e delle persone di famiglia non ci furono fatti di dotinenteria, non stato tifoso, ecc., ed il malato ad eccezione della temperatura elevata non accusò disturbi di sorta.

è stato sempre tormentato dai comuni geloni *(eritema pernio)*, specialmente ai piedi ed agli orecchi.

Al momento dell'ammissione in Clinica, 4 novembre 1903, l'infermo è febbricitante, segnando il termometro 38°3 del centigrado. Non trovando nè nella forma eruttiva nè in alcuna localizzazione viscerale la ragione di quella febbre, l'attribuiamo alla coincidenza di una tonsillite follicolare a sinistra. Ci conferma in questa idea il fatto che dopo una pennellatura della tonsilla con tintura di jodio e glicerina la temperatura del 5 novembre alla mattina era di 37°2 e la sera risalì soltanto a 37°4.

Da quel giorno e per tutto il primo periodo di degenza dell'infermo in Clinica, cioè fino al 2 gennaio 1904, la temperatura non ha mai oltrepassato i 36°8.

Richiesto del modo col quale cominciò la presente dermatosi, l'infermo dice che se ne accorse un tre mesi prima per un rossore diffuso nel palmo delle mani, al quale avrebbe tenuto rapidamente dietro una superficiale desquamazione senza fenomeni soggettivi di sorta. Quasi contemporaneamente comparve anche una desquamazione alle labbra, un rossore e gonfiore della mucosa buccale e linguale, sul di dietro del collo, ai padiglioni degli orecchi, alle palpebre, sul dorso del naso ed ai pomelli.

Poco dopo sarebbero comparse altre localizzazioni a tipo diverso nei punti più svariati del corpo, ma specialmente alle mani e ai piedi, che spinsero l'ammalato a sentire il parere di un medico. Questi gli prescrisse dell'arsenico internamente e dei bagni solforosi che furono continuati fino a pochi giorni prima dell'ingresso in Clinica. Sembra che i fenomeni soggettivi, mancanti o quasi per l'avanti, venissero in iscena dopo tali bagni; perchè aumentò il gonfiore ai piedi, dando senso di bruciore e d'impaccio nel camminare, ed alle mani impedendo il lavoro.

È impossibile ottenere in proposito maggiori particolari sia dall'infermo, sia dalle persone della famiglia: però sembra accertato che durante quei tre mesi, che il malato stette a casa, di ben poco differissero le manifestazioni cutanee da quelle che noi stessi potemmo verificare.

Stato presente. — La faccia si presenta leggermente tumida; il dorso del naso, i pomelli, il contorno del padiglione degli

orecchi ed in minor grado le palpebre superiori sono un po' arrossati per un colorito smorto e mascherato da squamette fini, facilmente distaccabili, non del tipo della vera pitiriasi alba, ma come quelle secondarie agli eritemi provocati, in via di risoluzione. L'impressione ricevuta quindi in proposito fu si trattasse di fatti dovuti ai bagni solforosi e indipendenti dalla malattia in corso. Sul cuoio capelluto nulla; i capelli normali.

Le labbra si presentano invece non solo tese, ma con desquamazione più spessa e tenace, che produce superficiali screpolature e limita i movimenti della bocca. Non si può fare a meno di ravvicinare codesta alterazione agli eczemi cronici labiali così spesso legati a malattie persistenti o della bocca o d'altre parti del tubo digerente. E nel caso nostro constatiamo subito l'esistenza di una grave stomatite: gengive rosse e tumide; mucose delle guancie pure infiammate e ricoperte da qualche chiazza di essudato; anche più spiccata l'infiammazione della mucosa linguale che porta i segni dell'avvallamento prodotto dai denti e in qualche punto della caduta dell'epitelio, e sanguina facilmente. Vi è dolore nel mangiare.

La simmetria, notata già nella localizzazione del capo, si ripete in modo spiccatissimo in tutte le altre che andremo descrivendo sul resto del corpo.

Sui due lati della parte posteriore del collo, esistono delle linee un po' rilevate di un rosso smorto ricoperte di squame che sembrano derivare da altrettanti elementi papulosi disposti a riga. Lo stesso si ripete ai contorni delle due cavità ascellari dal lato toracico: ma qui s'intuisce più la presenza di elementi papulosi perchè le varie rigature sono meno squamose ed in compenso un po' pigmentate. Qualche cosa di simile esiste alla piegatura dei gomiti dal lato flessorio ed alla faccia interna della parte superiore delle coscie a livello della regione scrotale. Al lato esterno degli attacchi degli arti, come su tutto il tronco, non si trova segno di malattia. Però la guaina della verga dalla sua metà fin verso il lembo prepuziale presenta degli elementi papulosi piatti a contorno poligonale, che per il loro colorito roseo e per riflessi di porcellana, sotto certe inflessioni di luce non che per l'accenno a ricoprirsi in alcuni punti di squamette argentine poco decidue e a disporsi in una specie di reticolato, ricordano

addirittura il tipo che in codesta sede prende il *Lichen ruber planus* di Wilson.

La stessa impressione si riceve all'esame dei gomiti, dei ginocchi, della fiocca dei piedi. Nel cavo popliteo i rilievi sono numerosissimi, molto provvisti di squame argentine, riuniti sopra una superficie losangica con tanti avvallamenti lineari intersecantisi longitudinalmente e trasversalmente. Sulla faccia estensoria dei ginocchi invece, come sui gomiti e sulla fiocca dei piedi, gli elementi eruttivi sono talmente ammassati da costituire delle figure rotondeggianti ricoperte in modo più abbondante di prodotti squamosi che ad un esame superficiale farebbero pensare al psoriasi. Ma analizzate bene si vedono tali placche risultare da un ammasso di elementi piccoli: troppo piccoli e troppo conici per essere elementi psoriaci.

Verso l'articolazione tibio-astragalica sulle faccie esterne gli elementi papulo-squamosi simili a quelli dei ginocchi e dei gomiti, si dispongono in modo di linea e questa disposizione è molto più accentuata a sinistra, costituendo forse l'unica eccezione non dico alla simetria, ma alla perfetta riproduzione di forma delle varie localizzazioni studiate. A spiegare questa differenza l'infermo sostiene che in quel punto ha sempre avuto questa specie di rilievo lineare, che egli crede una cicatrice secondaria di un graffio fattosi con una scheggia di legno.

La dermatosi diventa più squisitamente polimorfa alle mani ed ai piedi. Le palme si presentano di un colorito appena visibilmente livido, un po' fredde e sudanti, tese ma senza traccia della desquamazione di cui ha parlato l'infermo come del primo fenomeno da lui avvertito. Viceversa tutto il dorso delle mani dal polso all'estremità, *e tanto più quanto più ci si avvicina agli estremi digitali*, si mostra rosso infiltrato e ricoperto da squame argentine, aderenti e con riflessi che ricordano quelli della guaina della verga. Se non che l'infiltramento è talmente grande e diffuso che non lascia ben trasparire essere il resultato di una grande quantità di elementi papulosi riuniti e fusi insieme. E se le mani vengono tenute pendenti il colorito cambia di tono e si accosta al cianotico. Mentre la superficie del dorso della mano si sente liscia ai contorni, nella parte centrale risulta al tatto abbastanza ineguale.

Ai piedi i rilievi sono più irregolari, più granulosi, sormontati da squame di un colorito più tendente al grigio giallognolo e perciò meno brillanti; e si riuniscono a costituire delle placche infiltrate di diversa figura. Di contro al tendine di Achille formano due lingue di forma triangolare colla base corrispondente all'attacco di detto tendine sul calcagno e con l'apice in alto a livello della linea articolare tibio-astragalica.

Ai contorni del piede è una specie di fascia serpeggiante torno torno, più accentuata dal lato interno e via via che si spinge fino sopra gli alluci, che ricopre si può dire completamente. Ma da tutta questa superficie rugosa si passa bruscamente sulla zona sudorale dove il quadro è tutto diverso: quivi una forte tumefazione, un rossore cupo addirittura cianotico, che scompare completamente sotto la pressione alla maniera degli eritemi da paralisi vasomotoria, una sudazione esagerata con sensazione di freddo al tatto.

Merita di essere segnalata l'assoluta assenza di alterazioni ungueali sia alle mani sia ai piedi, se si eccettua un po' di ingrossamento delle due unghie degli alluci.

Per completare l'esame somatico aggiungo: niente di notevole negli organi toracici e addominali; esiste però ingrossamento discreto di quasi tutte le ghiandole linfatiche superficiali. L'urina non contiene nè zucchero nè albumina. L'esame dell'apparato cardiaco rivela soltanto dei soffi dolci che si giudicano in rapporto con un certo stato di anemia, come il facile accelerarsi del polso vien messo in rapporto colla grande impressionabilità dell'infermo. Nessun segno di alterazioni periferiche nervose rilevabili colle consuete ricerche cliniche.

Decorso. — In questo stato di cose era materialmente impossibile formulare una diagnosi netta. Pensai subito al Lichen di Wilson complicato da forme per paralisi vasomotrice di natura da determinarsi. Ma volli lasciare l'infermo in quiete per alcuni giorni e senza cura, non tanto per vedere quali cambiamenti potevano verificarsi spontaneamente nell'eruzione, quanto anche per togliere il dubbio che alcune modificazioni potessero essere in rapporto coi bagni solforosi fatti di recente: e mi limitai solo a medicare la stomatite coi soliti collutori e disinfettanti. Dopo dieci giorni non si era verificato cambiamento di sorta.

Per brevità dirò subito che tutte le medicature fatte nei primi due mesi di degenza dell'infermo nello spedale sulle chiazze dei gomiti e dei ginocchi, da prima con sola pomata all'empiastro Dyachilon con acido salicilico, e più tardi con bagni alcalini, con paste all'ossido di zinco, ictiolo, ecc., non portarono affatto a guarigioni durevoli. La pelle si spogliava degli ammassi squamosi, lasciava veder meglio il suo infiltramento granuloso; ma appena cessata la cura riprendeva rapidamente il suo aspetto primitivo.

Non essendosi verificato nemmeno un miglioramento sensibile della stomatite e pensando che questa potesse essere in relazione con condizioni di non buona funzionalità intestinale, volli che l'infermo si alimentasse con qualche riguardo e facesse uso di qualcuno dei *così detti* disinfettanti intestinali. E supponendo per il momento che gli arrossamenti angio-neurotici delle palme e delle piante potessero riportarsi alla stessa causa producente la stomatite, volli studiare se l'arsenico avrebbe potuto indurre delle modificazioni su tutto quell'altro insieme di fenomeni cutanei che mi sembrava logico dover riferire al *Lichen planus.*

La cura arsenicale per risparmiare il tubo digerente fu iniziata per via ipodermica con 1 mmgr. di arseniato di sodio il 18 novembre; aumentando lentamente e gradatamente la dose si era arrivati a 7 mmgr., quando il 16 dicembre insorse la diarrea. La cura fu quindi dovuta sospendere e la non si riprese che il 22 dicembre, a diarrea cessata: ma per pochi giorni, perchè l'infermo lasciò lo Spedale il 2 gennaio 1904.

Al momento della partenza l'infermo era un po' ingrassato; ma la stomatite rimaneva invariata, come il gonfiore e il rossore delle mani e dei piedi. Nè quivi, nè sul capo e nemmeno sopra quelle localizzazioni che più giustificavano il sospetto del *Lichen planus* si poteva notare la benchè minima differenza. Ma essendo durata poco la cura, questa circostanza non poteva aver valore per modificare le nostre idee in proposito, sapendosi come il *Lichen planus* si comporti di fronte all'arsenico.

Il 22 gennaio successivo il malato tornava in Clinica un poco peggiorato, sia nelle condizioni generali, sia in quelle locali. Infatti potemmo osservare: la cute delle palpebre superiori fino alle arcate sopraciliari lievemente arrossata con tenue infiltramento e

finissima desquamazione: maggiore arrossamento del dorso del naso e dei pomelli: aumento di desquamazione del bordo libero dei padiglioni degli orecchi ed alle labbra, che si aprono con maggiore difficoltà: si notano inoltre sulla mucosa delle guancie lateralmente delle placchette di essudato biancastro e al di dentro del labbro inferiore un arrossamento straordinario con rilievi granulosi: lo stato della lingua è pure peggiorato, tanto che il malato mangia malissimo.

Sul collo si vedono tanti punti bianchi, che si capisce meglio essere altrettante squamette isolate che sormontano le aperture dei follicoli, i quali adesso sono chiaramente un po' tumefatti ed arrossati alla base. È aumentata la sagrinatura nel cavo popliteo; qualche elemento lichenoide nuovo sulla faccia interna delle coscie e parecchi elementi simili sulla guaina della verga, la quale specialmente verso il lembo prepuziale si presenta un po' infiltrata, tanto da produrre stato fimotico discreto. Tutto il resto rimane invariato: specialmente invariato il rossore cupo neuro paralitico della pianta dei piedi che è sempre fredda, liscia e sudante. Sempre inalterate le unghie e i capelli.

Si ripete con maggiore accuratezza l'esame dell'infermo, specialmente dal lato del circolo, essendosi notata una frequenza di polso ed una irregolarità quando l'ammalato si muove.

Benchè si debba tener calcolo che la sua grande impressionabilità esagera molto i movimenti cardiaci, pure dobbiamo constatare l'esistenza di un soffio sistolico alla punta che si segue fino sul focolaio della polmonare e quivi uno sdoppiamento del secondo tono.

Nulla si riscontra nell'apparato respiratorio. Dei visceri addominali soltanto il fegato si mostra leggerissimamente ingrandito.

Un nuovo esame dell'urina fatto il 28 gennaio 1904 dà il seguente risultato:

Quantità delle 24 ore: kgr. 1,750. R. = acida : PS. = 1020;

Albumina e glucosio assenti. Urea °/₀₀ 25,74: totale 30,31. Traccie d'indacano.

Nell'incertezza diagnostica che perdura, prima di riprendere l'uso dell'arsenico per via ipodermica e di spingerne la sommini-

strazione a dosi più alte, io decido di sottoporre l'infermo all'azione dello joduro di sodio, per studiare quali modificazioni possano verificarsi nella forma eruttiva; ed il 4 febbraio comincio a somministrarne 50 centigr. Dopo due giorni l'infermo si lamenta di un po' di dolorabilità all'articolazione della mandibola, ma non mostra peggioramento della stomatite: questo comincia a presentarsi l'8 febbraio, mentre all'incontro va dileguandosi il dolore nei movimenti articolari della mascella. Il 10 febbraio si eleva la dose dello joduro di sodio fino a 75 centigr. al giorno, ma il giorno 12 comparisce la diarrea; onde lo joduro viene sospeso fino al 19, giorno nel quale, cessata la diarrea, se ne riprende l'amministrazione alla primitiva dose di 50 centigr. e si continua fino ai primi di marzo.

Ecco intanto quello che si è andato svolgendo sotto i nostri occhi, con un crescendo lentissimo e graduale.

Fino dal 16 febbraio sono comparse quattro chiazze nuove, di una tinta rosea vivace, due sul punto più sporgente delle natiche e due simmetricamente disposte ai lati, di contro al gran trocantere, le quali presto si sono coperte di squame fine e lucenti. È incominciata una lieve forforazione del cuoio capelluto che fin qui era mancata.

Si è andata accentuando la risoluzione degli elementi papuloidi disposti in linee sul di dietro del collo, alla piegatura delle braccia, rendendosi così più evidente la maculatura pigmentaria che suole precedere al loro scomparire.

Sono comparse le alterazioni ungueali su tutte le unghie contemporaneamente, ma non nello stesso grado; verificandosi su quelle delle mani dei semplici punticini depressi e delle fini striature specialmente longitudinali; su quelle dei piedi la perdita della lucentezza e della trasparenza, ed agli alluci addirittura la sfaldatura caratteristica.

Una modificazione ben più importante abbiamo veduto svolgersi sulle palme delle mani, dove finalmente la pelle, pur conservando un fondo di arrossamento cianotico, ha anche assunto un aspetto giallognolo, ha perduto la sua levigatezza per divenire scura, rugosa e qua e là ricoperta da qualche squama lamellare.

L'ultima regione a modificarsi è stata la pianta del piede, ma

la trasformazione è stata anche più straordinaria. Cominciando dal margine esterno del piede ed avanzandosi giorno per giorno verso l'interno, il turgore molle e quel rossore cupo caratteristico sono stati come invasi da un infiltramento giallo e duro che ha trasformato la pianta del piede in un denso strato ipercheratosico spaventoso. Ancora questa trasformazione non ha raggiunto l'estremo limite del bordo interno, ma poco ci manca.

Tutto questo si è compiuto in venti giorni sotto la nostra diretta osservazione ed avrebbe bastato da solo a metterci sulla via di una diagnosi diversa da quella fatta al momento dell'ammissione del malato in Clinica. Ma se un dubbio poteva ancora rimanere, questo non poteva addirittura più sussistere vedendo quello che si è verificato *di nuovo* in tutte le parti del corpo più provviste di follicoli pilosebacei (come le faccie estensorie degli arti) immuni fino al 4 di febbraio. In codeste località 8 o 10 giorni dopo la somministrazione dello joduro di sodio, noi abbiamo constatato come primo fenomeno quella specie di stato tetanico degli *arrectores pilorum* che produce la *cutis anserina:* dopo 7 o 8 giorni più, da ciascuno di questi apparati follicolari ha cominciato a far prominenza un pungiglione corneo della lunghezza di 1 $^1/_2$ mm. se non più, identico a quello che si riscontra nell'ictiosi follicolare, lichen pilare, pitiriasi pilare, ecc., secondo che talenta ai vari dermatologi chiamare tale malattia con un nome piuttosto che con un altro.

Infine si è reso evidente, per un lieve rossore ed un piccolo rilievo alla base di detti pungiglioni, il lavorìo di infiltramento infiammatorio all'intorno dei follicoli. Questi rilievi conici, che danno alla pelle un'asperità caratteristica e la sensazione a chi tocca di fregare sopra una raspa, per il momento non accennano a raggrupparsi in maggior numero, formando le figure classiche riprodotte negli atlanti, altro che sul dorso del piede nei punti rimasti immuni di contro al matatarso. Purtuttavia la diagnosi di *Pitiriasi rubra pilare di Devergie*, nel senso voluto dal Besnier, si impone.

Impossibile volere assegnare maggiore importanza a quel gruppo di fenomeni che ragionevolmente ci avevano spinti ad ammettere l'esistenza di un *Lichen planus:* tutto al più il caso si presta (secondo il mio modo di vedere) a mostrare il convenzionalismo delle nostre divisioni morfologiche e prova la grande

parentela che lega i due tipi clinici. Impossibile a più forte ragione pensare al psoriasi, per quanto anche nel decorso di questa malattia, massime nei casi molto inveterati, possa arrivare un momento nel quale sopravvengono delle ipercheratosi follicolari aggruppate, che lasciano molto imbarazzato e perplesso chi osserva. Ma nel caso nostro abbiamo veduto come mancavano già le caratteristiche degli ammassi squamosi nelle chiazze rotondeggianti dei ginocchi e dei gomiti: ora certamente non potremmo in alcun modo riportare i fatti nuovi di ipercheratosi palmare e plantare ad alcuna altra forma psoriaca di quelle località.

Discussione. — Sfogliando tutti i casi raccolti dal Besnier nella sua magistrale ricostruzione della Pitiriasi rubra pilare fino al 1889, e prendendo anche l'ultima descrizione che di tale malattia fa il Thiebierge nella *Pratique Dermatologique* del 1902, noi non possiamo fare a meno di rilevare come per tanti particolari il nostro caso si allontani dal quadro clinico fin qui conosciuto.

Ed è appunto questa anomalia del suo decorso che ci ha spinti a farne oggetto della presente nota. Analizziamolo dunque bene e vediamo ad uno ad uno i punti più meritevoli di studio.

La malattia sorprese il nostro infermo in un momento di benessere generale; non fu preceduta da alcuno di quei pervertimenti di sensibilità notati in altri casi, specialmente all'estremità delle dita (onichialgia, dolorabilità del polpastrello e simili) che hanno potuto durare anche per lunghissimo tempo come fatti isolati. E se vi era un caso nel quale si doveva logicamente supporre la preesistenza di fenomeni di tal genere, era proprio il nostro nel quale erano così spiccati i fatti di paralisi vasomotoria all'estremità. Ma conviene riconoscere che sono noti casi nei quali la dermatosi cominciò con fatti desquamativi lamellari limitati, e durò perfino anni senza altri sintomi.

Se avessimo assistito alla prima fase della malattia sul palmo delle mani avremmo forse sorpresa quella speciale desquamazione *non pitiriaca*, come dice il Besnier, *ma lamellare*, quale succede abitualmente nell'eritrodermia. Ma al momento dell'ammissione in Clinica e per oltre due mesi più non solo quella desquamazione non si ripetè nè si aggravò per portare la caratteristica ruvidezza, la secchezza, lo stato ragadiforme superficiale, ma invece le palme si mantennero cianotiche, liscie, fredde, sudanti.

Ora dei casi fin qui conosciuti, soltanto nella seconda osservazione del Boeck, si parla di un rossore che avrebbe preceduto di parecchio tempo i fatti desquamativi: ma quell'eritema non ha assolutamente niente di comune colla stasi passiva da noi descritta sulle palme e più ancora sulle piante dei piedi.

Anche il Besnier insiste molto sul limite netto esistente fra le forme scabre e quelle liscie, che sono divise da una linea nettissima che segna il punto di passaggio fra la faccia dorsale, ove esistono gli apparecchi pilo-sebacei, e la faccia palmare e plantare cherato-sudorale.

Ma quale differenza fra tutto quello che è descritto dal Besnier e quello che abbiamo veduto noi e che ha durato fino a 15 giorni dopo la somministrazione dello joduro!

Nella descrizione del modo di succedersi e di svolgersi delle localizzazioni sul dorso delle mani non possiamo dire se il lavorio d'infiltrazione siasi iniziato attorno ai follicoli o lontano da questi, perchè al momento del nostro primo esame già l'infiltramento era troppo diffuso. Però mentre il Besnier segnala la costanza delle localizzazioni attorno ai follicoli, che corrispondono alla metà delle falangi, e dice essere tale localizzazione meno frequente in corrispondenza delle falangine e addirittura eccezionale di contro alle falangette, io ho rilevato nel caso nostro (e con intenzione) che l'infiltramento era invece massimo alle estremità digitali ed andava gradualmente digradando quando si risaliva verso il polso.

Le modificazioni ungueali sono state tarde a verificarsi; e ancora noi non abbiamo osservato cambiamenti notevoli nei capelli e nei peli; la forforazione del cuoio capelluto si è determinata soltanto dopo l'uso dello joduro di sodio.

Niente di spiccato nei condotti auditivi esterni: e mentre per ben due volte abbiamo assistito all'inturgidirsi delle palpebre, mai si è avuto traccia di quella congiuntivite che fu notata in tanti casi già precedentemente pubblicati.

Ma vi è un altro fatto che avrebbe bastato da solo a metterci fuori di strada. Il Besnier scrive nel modo il più formale (ed il Thiebierge conferma, nè so che altri abbiano riferito diversamente) che, mentre in vari casi ha veduto qualche modifi-

cazione alle labbra, *in nessun caso vi è stata stomatite o faringite permanente.* Nel caso nostro invece la stomatite, se non comparve come primo fenomeno (e la sorella del nostro infermo sostiene questo modo d'inizio del male), certo fu uno dei primi fatti: ed anche oggi, dopo 7 o 8 mesi, persiste colla stessa gravità.

Ma tutte queste differenze che giustificano il *titolo* della mia Nota, sono tali per cui si debba rinunciare alla diagnosi di Pitiriasi rubra pilare?

Se formulando questa diagnosi noi stabilissimo insieme la natura della malattia; se in altri termini la Pitiriasi rubra pilare, come costituisce una particolare forma cutanea, corrispondesse ad una determinata entità etiologica, sarebbe da discutersi in proposito. Ma nello stato attuale della nostra scienza, non essendo fin qui dimostrato che tale dermatosi dipende da *una sola causa e ben determinata;* ed essendo invece probabile che possa dipendere da cagioni diverse, le quali possono produrre i fatti cutanei, forse anche per meccanismi svariati, alla nostra ragione non ripugna di ammettere che anche la sintomatologia possa, appunto a seconda di tale diversa patogenesi e di svariata etiologia, cambiare fra un caso e l'altro.

Questo ci obbliga a non trascurare nei casi consimili tutte quelle ricerche le quali possono sbarazzare un po' le tenebre che avvolgono il capitolo di tutte quelle dermatosi che si assomigliano fra loro e costituiscono quel gruppo, cui appartengono la Pitiriasi rubra pilare ed il *Lichen ruber* in tutte le sue varietà.

Se il tempo non mi avesse fatto difetto avrei cercato di approfondire, di ripetere, di completare le ricerche tutte che ho potuto eseguire in questi pochi giorni. In ogni modo siccome parmi che una certa importanza possano averla anche i dati raccolti, così mi studierò di riferirli nel modo più breve possibile.

Esame istologico. — Si capisce come l'esame istologico non possa chiarire la natura di parecchie dermatosi, ed è abbastanza naturale lo stabilire *a priori* che la Pitiriasi rubra pilare debba essere del numero.

Le ricerche eseguite fin qui han dato quindi quello che potevano dare: cioè uno di quei soliti reperti che, stabilita con maggiore esattezza la sede ove si svolge il processo morboso, lascia

il solito dubbio se i fenomeni, i quali si riassumono in un discreto infiltramento di leucociti, in una deviazione dal tipo normale di nutrizione degli epiteli facente capo in ultima analisi all'ipertrofia, debbano considerarsi come il risultato di un vero e proprio processo infiammatorio tipico o di uno di quegli stati distrofici in rapporto con perturbazioni funzionali dell'apparato circolatorio e nervoso.

Niente di nuovo recano i miei reperti, ottenuti su tre pezzetti di pelle diversi, e che qui riassumo brevemente:

1° Pezzo. — Pelle tolta dalla parte laterale esterna dell'avambraccio, comprendente alcuni pungiglioni ultimamente sviluppati in corrispondenza dei follicoli.

Epidermide. — Il primo fatto che colpisce è la presenza di evidentissimi ispessimenti dello strato corneo non diffusi su tutta la superficie, ma circoscritti a formare come degli zaffi epiteliali, evidentemente in rapporto colle aperture naturali della pelle, tanto che in parecchi, in mezzo all'accumulo di cellule cornee, si vede un pelo sottile. Tali accumuli sono costituiti in parte da cellule perfettamente corneificate: in alcune cellule però è sempre evidente la presenza del nucleo (paracheratosi).

All'infuori di queste speciali formazioni, lo strato corneo si presenta solo leggermente aumentato di spessore, senza fatti di paracheratosi, costituito da lamine, lassamente aderenti fra di loro, delle quali le superficiali tendono a distaccarsi.

Non è evidente lo strato lucido: ben visibile invece lo strato granuloso, il quale solo in qualche punto si presenta esagerato e costituito da vari strati di cellule.

Il reticolo malpighiano ha spessore normale e non presenta esagerazione degli zaffi interpapillari. Nella parte più alta si nota nelle cellule qualche cenno di degenerazione cavitaria. Nei punti corrispondenti alle zone infiltrate del derma si ha dilatazione degli spazi interciliari, con penetrazione di qualche leucocita ed in qualche punto formazione di piccolissime cavità intraepidermiche.

Derma. — Nel derma sono normalmente sviluppati i rilievi papillari. I vasi della rete superficiale sono leggermente dilatati. Esistono qua e là delle zolle d'infiltramento nella parte più alta, le quali sono preferibilmente raccolte all'intorno di quei follicoli,

di cui abbiamo già veduto le alterazioni. Questo infiltramento ha i comuni caratteri dell'infiammatorio acuto, costituito da leucociti prevalentemente polinucleati.

Nei preparati all'ematossilina ed eosina non si vedono cellule eosinofile. Un infiltramento assai più lieve si nota diffuso sotto la rete capillare sottopapillare. Quivi le maglie del connettivo appaiono anche alquanto divaricate come per leggiero edema. Nello strato profondo niente di speciale all'infuori di un discreto infiltramento perighiandolare.

2° Pezzo. — Piccole rilevatezze aventi al centro un follicolo, la cui apertura è mascherata da squamette bianche, confluenti fra di loro: asportato dalla faccia laterale esterna del ginocchio destro.

Epidermide. — Ipercheratosi, diffusa in modo più evidente che nel primo pezzo: ma si nota anche qui la predilezione ad assumere maggiori proporzioni in corrispondenza degli sbocchi follicolari. Parallelo sviluppo più spiccato dello strato corneo; su tutta la sezione si nota un maggiore sviluppo dello strato granuloso costituito da diversi strati di cellule. Nel reticolo malpighiano meno frequenti i segni di alterazione cavitaria e di invasione di leucociti.

Derma. — Lieve infiltrazione diffusa: infiltrazione molto evidente all'intorno dei follicoli.

In alcune sezioni, in cui si vedono dei follicoli tagliati perpendicolarmente, si dimostra come le guaine siano invase da notevole infiltramento leucocitario. Infiltramento notevole anche perighiandolare.

3° Pezzo. — Chiazza verrucosa lineare sul dorso del piede sinistro.

Epidermide. — Aumento di spessore dello strato corneo molto più accentuato che nei pezzetti precedentemente descritti. Tale aumento di spessore è uniforme su tutta l'estensione della sezione e solo pochissimo accentuato in corrispondenza degli sbocchi follicolari. Negli strati basali delle lamelle cornee si vedono ancora numerose cellule nucleate (paracheratosi). Lo strato granuloso è grandemente sviluppato in tutta la sezione. Il reticolo malpighiano si presenta pure molto sviluppato con esagerazione

evidente degli zaffi interpapillari. Nelle cellule si notano qua e là segni evidenti di degenerazione cavitaria. Gli spazi interciliari si vanno facendo più evidenti quanto più ci avviciniamo al derma. In alcuni punti, e specialmente in corrispondenza delle papille, essi sono notevolmente esagērati: le cellule sono distaccate le une dalle altre e circondate da leucociti emigrati dal derma sottostante. In alcuni punti poi si giunge perfino alla formazione di piccolissime cavità vescicolari.

Derma. — Il derma è occupato nel suo strato papillare, alquanto esagerato, da un infiltramento diffuso, molto accentuato che, come sopra è stato detto, dalle papille invade ancora i bassi strati del reticolo malpighiano. Tale infiltramento è costituito da leucociti, mono e polinucleati. I vasi della rete superficiale sono dilatati. Un infiltramento diffuso, quantunque meno accentuato, si nota nello strato profondo del derma, mostrando dei punti di predilezione all'intorno dei vasi e delle ghiandole sudoripare.

Credo importante l'accompagnare la presente descrizione con due disegni, che a colpo d'occhio faranno vedere le grandi differenze che passano fra i preparati fatti dal primo pezzetto di pelle e quelli eseguiti sul terzo. (Vedi tavola).

Basterà un'occhiata sola data a questi disegni, che anche ad ingrandimento piccolo, oltre alle differenze enormi fra le alterazioni d'insieme, lasciano intravedere particolari modificazioni di forma e d'aspetto nelle cellule del reticolo, per dimostrare come anche l'esame istologico giustifichi nelle lesioni rappresentate dalla fig. 1 il giudizio clinico di pitiriasi pilare ed in quelle della fig. 2 la prima impressione di *lichen planus.*

Ma se anche l'esame istologico ci avesse fatto più presto concludere per l'una o per l'altra dermatosi, forse che si sarebbe meglio chiarita la natura dell'affezione?

Questo può dirsi con certezza: che l'esame istologico dei tre frammenti di pelle non ci spinge ad ammettere una causa venuta dal di fuori e che abbia potuto agire direttamente sulla pelle.

Ricerche batteriologiche. — Se può essere venuta a qualcuno l'idea che la pitiriasi rubra pilare possa essere d'origine batterica, certo tale idea non ha avuto molti seguaci.

Rimane infatti sempre difficile, anche per chi tende a voler

trovare nei parassiti la spiegazione di tutte le malattie della pelle, mettere in armonia il modo di determinarsi e ripetersi delle varie localizzazioni proprie di queste dermatosi col concetto di un germe vivente, che arrivando su un punto qualsiasi del corpo vi attecchisce e da quel punto poi tende a diffondersi.

Ma anche la supposizione che tale malattia della pelle (e questo dicasi pure per il *lichen ruber*) possa ravvicinarsi alle malattie infettive, nelle quali l'agente parassitario una volta preso possesso dell'organismo umano può per il sistema circolatorio generalizzarsi su tutta la superficie cutanea, seguendo certe regole e determinando delle localizzazioni simmetriche, non ha trovato nelle ricerche fatte fin qui appoggio di sorta. Ad onta di ciò è naturale che si continui a ricercare ed era doveroso per noi di non trascurarle.

Il 6 marzo, con tutte le precauzioni antisettiche e col mezzo di una siringa Tursini perfettamente sterilizzata, abbiamo tolto dalla vena mediana basilica del nostro malato una quantità di sangue tale da permetterci di deporlo in abbondante quantità su vari terreni artificiali di cultura.

Furono così innestati una piastra di agar semplice, 4 tubi di brodo, 3 tubi di agar semplice e 3 di agar glicerinato. Tutti questi substrati messi e tenuti a permanenza fino ad oggi nel termostato alla temperatura costante di 37° sono rimasti completamente sterili.

Ricerche sull'origine nervosa o tossica. — Il dato raccolto frequentissimamente nei casi fin qui conosciuti di pitiriasi rubra pilare, del nervosismo esistente negli ascendenti, collaterali o negli stessi infermi, la circostanza dell'essersi spesso la dermatosi determinata dopo un lavoro molto faticoso ed esauriente del sistema nervoso, oppure nella convalescenza di gravi malattie o dopo qualche *choc*; la predilezione che tale malattia dimostra per i soggetti giovani e più impressionabili; i facili fenomeni prodromici a tipo di vere e proprie turbe nervose, come il cambiamento di carattere, la irritabilità straordinaria, il senso di brivido, le iperestesie, ed infine la straordinaria costanza delle varie localizzazioni a prendere le stesse forme sopra sedi simmetriche, dovevano spingere i dermatologi ad accarezzare il concetto di un'origine nervosa.

Anche nel caso nostro non mancò nè il nervosismo della madre nè quello dell'infermo; e perfino le crisi convulsive sofferte dalla prima nel puerperio dopo la nascita del secondo.

Si avrebbe forse potuto corredare l'attuale scritto anche con delle ricerche istologiche minute sullo stato del sistema nervoso periferico. Ma si deve riflettere che se anche avessimo riscontrato delle alterazioni, dato il tempo già lungo di durata della malattia, saremmo rimasti nel solito dubbio, se cioè doverle considerare come primitive o secondarie.

Era anche logico il ritenere *a priori* che tali alterazioni non esistessero per gli esami già fatti una prima volta e ripetuti con più accuratezza, a diagnosi stabilita, con tutti i mezzi specialmente elettrici, coi quali si suol saggiare lo stato del sistema nervoso periferico.

D'altra parte alcune localizzazioni, specialmente quelle delle palme e delle piante, per il loro tipo da paralisi vaso-motoria, davano a sospettare un'influenza che muovesse piuttosto dal centro anzichè dalla periferia, un turbamento di funzione anzichè un'alterazione materiale del sistema nervoso e perciò un'origine con tutta probabilità tossica.

Il Besnier, dopo avere scritto che abitualmente la salute generale degli infermi non sembra risentire gran fatto dell'esistenza e della lunga durata di questa dermatosi e dopo aver sottolineato che tale circostanza dovrebbe bastare a differenziarla dal *lichen ruber acuminatus*, — almeno come lo concepì l'Hebra — e dopo avere anche aggiunto che egli nei suoi ammalati non riscontrò anemia, non turbamenti e molto meno lesioni cardiache, che in essi le funzioni digestive si compiono regolarmente, ha concluso il suo articolo dicendo che a principio di malattia può esserci febbre per qualche giorno, diarrea, inappetenza, malessere.

Nel caso nostro, se ci fossimo attenuti alle prime dichiarazioni dell'infermo avremmo saputo soltanto del corso di febbri d'origine intestinale (?), avute un anno prima della sua ammissione in Clinica. Ma insistendo nelle domande, da lui stesso si potè sapere che fino da bambino egli più o meno ha sempre sofferto di dolori e disturbi intestinali. E dai parenti dell'infermo si è saputo anche più precisamente come egli abbia avuto una vera e

propria enterite nei primi anni di vita, superata la quale è rimasto sempre soggetto a ricorrenti disturbi a tipo diarroico.

Una circostanza degna di nota sarebbe questa che tale disturbo è scomparso da che si è presentata la malattia della pelle. Nè sarebbe questo il primo caso nel quale la localizzazione cutanea sembra fare quasi da revulsivo, scongiurando fenomeni di un ordine tutto diverso; mentre a sua volta scomparisce allorchè tali fenomeni ritornano insieme con una certa intensità e durata.

Per tali considerazioni mi è parso conveniente di approfondire le ricerche speciali che potevano confortare l'ipotesi della natura tossica della dermatosi da noi studiata; e chiarire se realmente, dati i disturbi (constatati due volte durante la degenza in Clinica) del tubo digerente e sopratutto la circostanza della *coesistenza e persistenza della stomatite*, questo intossicamento fosse di origine intestinale.

Per prima cosa abbiamo ripetuto più accuratamente l'esame dell'apparato circolatorio, essendo stati colpiti dal fatto dell'aggravamento nei fenomeni accertati con l'ascoltazione sul cuore a tre mesi di distanza. Ed ecco i risultati dell'esame eseguito il 6 marzo.

Polso frequente, celere, spiccatamente dicroto: leggiera pulsazione al giugulo ed ai lati del collo. Icto della punta al 5° spazio intercostale, un centimetro al di dentro della linea mammillare: non sollevamento ragguardevole: l'icto è assai diffuso. L'estremo superiore del diametro obliquo del cuore è all'inserzione della 3ª cartilagine costale: tale diametro misura 9 $^1/_2$ centimetri: il trasverso 7: l'estremo destro è in sede normale. Esiste dunque aumento del ventricolo sinistro.

All'ascoltazione: rinforzato il 1° tono alla punta: il 2° alla base, specialmente sul focolaio della polmonare e talvolta sdoppiato. Lieve soffio dolce, sistolico, localizzato alla punta, che si diffonde pochissimo.

Facendo salire le scale all'infermo si constata che il diametro trasverso aumenta di circa $^3/_4$ di centimetro, il soffio si fa più intenso, mentre non si determina alcun fenomeno da parte dell'apparecchio respiratorio: il polso che avanti segnava 112 pulsazioni al minuto dopo ne segna 124. Si rileva una lieve ipertensione con l'apparecchio Riva-Rocci che segna 150 mm. nella colonna

di mercurio. Come può vedersi dal tracciato sfigmografico il polso è manifestamente dicroto.

Questi fatti parlano tutti in favore di una modificazione dell'apparecchio circolatorio presumibilmente di origine funzionale, e confermano la ipotesi che tale modificazione si sia andata producendo a poco a poco sotto l'influenza di un'intossicazione.

Cogli stessi intendimenti furono eseguite le seguenti ricerche ematologiche:

Esame del sangue 5 marzo:

Emoglobina	65
Globuli rossi	5.500.000
Glob. bianchi	7.200

Dei globuli bianchi si ebbero le seguenti varietà per 100:

Eosinofili	2
Neutrofili	77
Mononucleari piccoli	14
Mononucleari grandi	3
Forme di passaggio	4

Alcalinità 0,301. Isotonia 0,46 - 0,36. Peso specifico 1054

Esame del sangue eseguito l'8 detto:

Emoglobina	66
Globuli rossi	5.100.000
Glob. bianchi	8.700

Dei globuli bianchi si ebbero le seguenti varietà:

Eosinofili	1
Neutrofili	19
Mononucleari piccoli	12
Mononucleari grandi	3
Forme di passaggio	5

Alcalinità 0,321. Isotonia 0,46 - 0,34. Peso specifico 1052.

La lieve alcalinità del sangue sarebbe già un fatto che si può ragionevolmente riferire ad una condizione d'intossicamento; ma non può sfuggire un dato molto più importante, ed è la sproporzione grande che esiste fra il tasso dell'emoglobina ed il numero dei globuli rossi: sproporzione che ci autorizza a concludere che nel nostro infermo esiste uno stato d'anemia nel senso della clorosi e che parla in favore dell'origine tossica.

Noi abbiamo cercato di vedere anche quali elementi a conforto di tale ipotesi si potessero desumere da un più accurato esame dell'urina.

Esame del 6 marzo:

Quantità delle 24 ore: gr. 1840; R. = acida; PS. = 1010.

Albumina non si rivela all'ebullizione nè coi più comuni reagenti: se ne trovano tracce minime col reattivo di Spiegler.

Glucosio e pigmenti biliari assenti — indacano, urobilina traccie — fosfati °/₀₀ 1,18: id. totale 2,17 — fosfati acidi °/₀₀ 0,5: id. totali 0,92 — cloruri °/₀₀ 5,4: id. totali 9,93, — eteri solforici °/₀₀ 0,0125: id. totali 0,0248, — solfo tolale °/₀₀ 1,15: id. totale 2,11, — urea °/₀₀ 12,26: id. totale 22,55.

Nel sedimento: cellule epiteliali piatte in quantità discreta, qualche globulo bianco da mettersi in relazione colla lieve balanopostite esistente da che il prepuzio è fimotico. Questo può spiegare le debolissime traccie di albumina rivelate solo col reattivo di Spiegler.

Esame del 7 marzo:

Quantità delle 24 ore: gr. 1425; R. = acida; PS. = 1014.

Albumina: traccie minime; glucosio, pigmenti biliari assenti, — indacano, urobilina traccie — fosfati °/₀₀ 1,4: id. totali 1,99, — fosfati acidi °/₀₀ 0,4: id. totali 0,57, — cloruri °/₀₀ 8,25: id. totali 11,57, — eteri solforici °/₀₀ 0,0448: id. totali 0,0638; — solfo totale °/₀₀ 1,63: id. totale 2,32 — urea °/₀₀ 16,41: id. totale 23,38. Invariati i risultati dell'esame microscopico.

Esame dell'8 marzo:

Quantità dell'orina delle 24 ore: gr. 1430; R = acida; PS. = 1015.

Albumina, glucosio e pigmenti biliari assenti. Indacano e urobilina traccie;

Fosfati °/₀₀ 1,46: id. totali 2,08 — fosfati acidi °/₀₀ 0,5: id. totali 0,715 — cloruri °/₀₀ 8,25: id. totali 11,79 — eteri solforici °/₀₀ 0,0705: id. totali 0,0988 — solfo totale °/₀₀ 3,39: id. totale 4,84 — urea °/₀₀ 18,29: id. totale 26,19 — reperto microscopico identico.

La presenza, sebbene di traccie soltanto, d'indacano potrebbe fare ammettere dei fatti putrefattivi intestinali. Le traccie di urobilina, che trovano corrispondenza nel segnalato piccolo ingrandimento del fegato, non autorizzano a pensare ad un'origine diversa, essendo probabilmente conseguenza dei fatti tossici intestinali.

Rimane però dubbio se con dei resultati così poco salienti si debba ammettere in questo momento in atto una condizione morbosa idiopatica e rilevante dell'apparato intestinale. E poi dovremmo farci l'altro dilemma: esiste una vera e propria lesione materiale e permanente dell'intestino; ed in caso affermativo di che natura è; oppure anche la funzione intestinale si turba in modo secondario ed i fatti diarroici sono una maniera d'eliminazione dei prodotti tossici elaborati altrove?

A vero dire anche a *priori* noi dovremmo escludere una lesione anatomica intestinale: perchè quando essa esiste per un processo infettivo acuto o porta gli infermi alla tomba, oppure una volta guarita, non lascia traccia di sè; nè le recidive per fatti simili sono molto comuni. Quando sia in rapporto con processi infettivi cronici non permette l'uso copioso e perfino smodato di qualsiasi cibo, nè lascia lunghi periodi di perfetta funzione, e sopratutto non manca di lasciar vedere traccie delle esistenti alterazioni nelle feci.

Ora l'esame delle feci da noi varie volte ripetuto, sia in periodi di buona funzionalità intestinale, sia nei due periodi nei quali la diarrea succedette all'uso dell'arsenico e dello joduro non ci ha mai rivelato presenza di elementi anatomici intestinali.

Rimane quindi come più probabile la seconda ipotesi. Sapendosi come la pitiriasi rubra pilare sia stata segnalata come accompagnante la presenza di parassiti animali dell'intestino, quali il tenia e simili, furono subito fatte delle ricerche macroscopiche in questo senso; e poi si ricorse anche all'esame microscopico

per accertare la presenza di altri parassiti più minuti. Tali ricerche furono sempre seguite da resultati negativi.

Non rimane quindi che supporre una localizzazione fuori del tubo digerente, ad esempio nelle ghiandole linfatiche, la quale possa di tanto eliminare i suoi prodotti tossici per quella via. E certo il pensiero in casi consimili corre subito alla tubercolosi, a questa proteiforme infezione cronica, che è compatibile con una apparente buona salute ed anche robustezza anche per anni ed anni, che è capace delle soste le più lunghe, delle latenze che durano tutta la vita e che solo lo scalpello anatomico sorprende là dove mai lo si era nemmeno lontanamente sospettato.

E pur troppo quando si approfondisce molto lo studio dei singoli ammalati, sopratutto quando il caso ci favorisce nel senso di tener dietro a certi infermi per molti anni, anche dopo la completa cessazione di una di quelle dermatosi che dal *lichen ruber* o dalla pitiriasi rubra pilare possono arrivare fino alle vere eritrodermie, ci accade spesso di trovare la tubercolosi sulla nostra strada.

Che cosa ci fornisce l'anamnesi familiare e particolare dell'infermo in proposito?

Padre sano e robusto, ma che ebbe una sorella morta di tubercolosi polmonare: la madre ha avuto tutti e due i genitori morti tisici: siccome sembra però che oltre alla tubercolosi avessero questi sofferto anche la sifilide, così dai medici, che hanno attualmente in cura la madre dal nostro infermo, si è pensato a riferire ciò che presenta attualmente al reumatismo articolare cronico unitamente alla sifilide ereditaria.

Ed ecco in breve il decorso di questa malattia: sei mesi fa questa donna cominciò a provare dei dolori accessionali fortissimi nel mezzo della volta cranica, preceduti da senso di freddo e irradiantisi alla nuca e lungo la colonna vertebrale, che peggioravano durante la notte. Si noti che durano da sei mesi senza essere stati seguiti da disturbi funzionali di sorta. Due mesi dopo la comparsa dei dolori alla testa vennero in scena dolore e tumefazione della spalla destra; poi tumefazione alla clavicola destra nella sua parte interna, che pare sparisse dopo un mese di applicazioni di tintura di iodio. Quasi contemporaneamente si tumefece il dito alluce ed il calcagno sinistro che si fecero dolenti e *pavonazzi:*

però questi fatti si dileguarono spontaneamente. Mai febbre. Fu ricoverata nell'Ospedale di S. Miniato il 17 febbraio scorso ed in seguito all'uso dei bagni a vapore ed all'uso interno di joduro di potassio il 13 marzo non aveva più tumefazioni ossee ed era migliorata (ma non guarita) dei suoi dolori di capo.

È questa una storia clinica che ci possa spingere a mettere da banda il sospetto della tubercolosi ed abbracciare invece l'ipotesi della sifilide tardiva? A me pare di no. Che razza di localizzazione sifilitica entro la cavità cranica avrebbe potuto durare *non curata* per cinque mesi di seguito, senza produrre delle alterazioni e quindi dei disturbi funzionali di moto, di senso, ecc.?

La donna ha partorito sei figli, che sono tutti vivi ed ebbe un solo aborto: tanto la figlia maggiore, che ha oggi 23 anni, come il nostro infermo, che ne ha 16, da noi accuratamente esaminati, non presentano alcuno di quei fatti riferibili alla così detta sifilide ereditaria tardiva, nessuna di quelle distrofie che oggi si ammette possano trasmettersi perfino in terza generazione.

Ecco pertanto altri dati di qualche importanza relativi ai fratelli del nostro infermo.

La sorella maggiore soffrì di una pleurite a sinistra con scarso versamento, che le durò una quarantina di giorni. Ed essa mi dice che rimase per parecchio tempo in condizioni tali da far pensare che le potesse svilupparsi qualche cosa di specifico ai polmoni: poi fortunatamente si rimise ed ora sta apparentemente bene. Un'altra sorella di 18 anni ha avuto una polmonite: il medico che la curò mi scrive che fu franca e guarì in 8 giorni. Viceversa il nostro infermo dice che per guarire le occorse più di un mese: e la sorella maggiore conferma ed aggiunge che non si è mai rimessa del tutto, che ancora ha aspetto anemico, è deperita e tossicolosa. Infine un fratello minore, di 13 anni, avrebbe avuto una suppurazione al piede, pare, per una ferita. Questa suppurazione fu seguita da due ascessi: uno verso il cavo popliteo, l'altro alle ghiandole dell'inguine, che durarono lunghissimo tempo e poi furono seguiti anche questi da una malattia polmonare, di cui ignoro i particolari.

Tutto quest'insieme di dati non poteva che aumentare i dubbi circa il sospetto dell' esistenza della tubercolosi nella famiglia

del nostro infermo. Perciò, tenuto calcolo del suo catarro intestinale insistente nella prima infanzia e del suo successivo ricomparire di tanto in tanto; tenuto conto dell'eritema *pernio*, da cui è stato si può dire annualmente colpito con una certa gravità; tenuto conto degli ingorghi ghiandolari multipli da noi messi in rilievo, volemmo prima procedere alla ricerca diretta dal bacillo di Koch nelle feci, benchè persuasi, per *le considerazioni precedenti*, della sua inutilità, e poi sottoporre l'infermo all'iniezione della tubercolina. La ricerca del bacillo di Koch dette infatti reperti negativi. L'iniezione della tubercolina che doveva eseguirsi l'8 marzo non lo fu altrimenti, perchè quel giorno senza cause apprezzabili il malato fu colpito da febbre.

Fu una combinazione fortunata che la febbre non avesse tardato di 4 o 5 ore, altrimenti a torto l'avremmo attribuita all'esperimento fatto. È vero che il decorso della febbre stessa in questi giorni ci avrebbe dimostrato l'insussistenza di tale conclusione, dovuta invece ad una semplice accidentalità.

Merita del resto il conto che, prima di finire, si spenda qualche parola su questa febbre e su quello che si è verificato dal lato della pelle nei 7 giorni da che è insorta. La temperatura salì d'un colpo, alle 6 pom. dell'8 marzo, a 38° 6 e senza remissioni crebbe gradualmente fino alle 6 pom. del giorno 9, nel quale raggiunse i 39° 8: successivamente ha avuto fino ad oggi (15) delle remissioni mattutine oscillanti da un minimun di 37° 8 la mattina del 12, ad un massimo, alle 6 pom. dello stesso giorno, di 39° 8. Si noti che durante questo periodo non si è avuto traccia di alcuna localizzazione viscerale: nei primi due giorni ci sembrò di avvertire nell'ascoltazione toracica di sinistra posteriormente qualche piccolo rumore o rantolo minuto, che però scomparve invece di accentuarsi nei giorni successivi: nessun accenno ad un aumento di milza o di fegato: non ricomparsa la diarrea, ma anzi tendenza alla stitichezza, tanto che si è dovuto ricorrere a clisteri.

Con tutto ciò il malato non è affatto depresso, se ne sta tranquillamente seduto sul letto, non preoccupato affatto di quello che gli accade. E intanto si sono verificati questi cambiamenti sulla pelle: lieve accentuazione degli ultimi fatti follicolari, cioè

dell'asperità assunta dalla pelle in corrispondenza delle parti più provviste di follicoli piliferi, con maggiore disposizione ad aggrupparsi in maniera figurata sul dorso dei piedi, e viceversa tendenza rapida a risolversi di tutte le forme vecchie, accentuatissima specialmente negli elementi che più avevano assunto il tipo lichenoide e che oggi si dileguano lasciando delle macchie pigmentarie. Però verso una risoluzione precipitosa si avvia anche l'ipercheratosi plantare, che è uno dei fatti ultimi.

Il decorso ulteriore ci mostrerà se, continuando la febbre e quindi il lavorio morboso che a quella dà alimento, lontano dalla pelle, la dermatosi si risolverà completamente e se a facilitarne la risoluzione ritornerà la diarrea che per me equivale ad una derivazione naturale intestinale.

Appendice.

Nel periodo corso dall'invio del manoscritto (15 marzo) alla correzione delle bozze di stampa la febbre ha continuato col solito tipo quotidiano remittente; ma è andata declinando. L'infermo si è mantenuto in condizioni di apparente benessere, e non ha avuti disturbi diarroici. Tutte le vecchie localizzazioni cutanee han mostrato spiccata tendenza alla diminuzione dei fatti congestivi e dell'infiltramento, precipitando la desquamazione col tipo risolutivo. Gran miglioramento si è verificato nella stomatite.

All'incontro abbiamo veduto aumentare sensibilmente tutti gli ingorghi glandulari descritti e venirne dei nuovi; e qualcuno di questi raggiungere in due giorni un volume addirittura imponente. Sono comparsi nella regione sottomascellare e laterale del collo, poi nel triangolo di Scarpa e nei cavi ascellari dei veri ammassi globosi, irregolari come quelli che si verificano nella pseudo-leucemia glandulare. Infine negli ultimi due giorni sono sopraggiunte due grosse intumescenze nella cavità addominale verso la piccola pelvi ed è ingrossata rapidamente la milza. Adesso essa va dall'8ª costa fino a 3 centimetri sotto l'arco costale, e dà l'impressione di un lieve aumento di consistenza al margine inferiore. Ripetuto l'esame del sangue, ho rilevato le seguenti differenze.

Emoglobina 65 — Globuli rossi 4,700,000 — Globuli bianchi 16,000.

Dei globuli bianchi si ebbero le seguenti varietà per 100:

Eosinofili 1 — Neutrofili 64 — Mononucleati piccoli 28 — Mononucleati grandi 2 — Forme di passaggio 5.

All'ascoltazione, come al solito, niente di speciale nell'apparecchio respiratorio; nel cuore invece si rilevano i seguenti fatti: aumento di un centimetro nel diametro trasverso; più distinto il soffio alla punta e percepibile anche sul focolaio della polmonare.

Questo insieme di fatti che parlerebbero in favore di una origine infettivo-tossica, mi spinse a ripeter le ricerche bacteriologiche col sangue. E questa volta (il 20 marzo) oltre i consueti terreni artificiali più comuni, è stato adoperato il siero di sangue e tentate anche le colture anaerobie; ma con resultato, a tutt'oggi, negativo.

Che etiologia dunque possiamo invocare nel caso nostro? Impossibile concludere nemmeno in linea di probabilità. Se le ultime fasi della malattia che ci occupa, debbon farmi pentire della mia precipitazione nel render di pubblica ragione una fenomenologia clinica assai diversa da quella fin qui conosciuta della pitiriasi rubra pilare, mi mettono nella necessità di promettere di ritornare forse fra breve sull'argomento.

Firenze, 26 marzo 1904.

Fig. I.

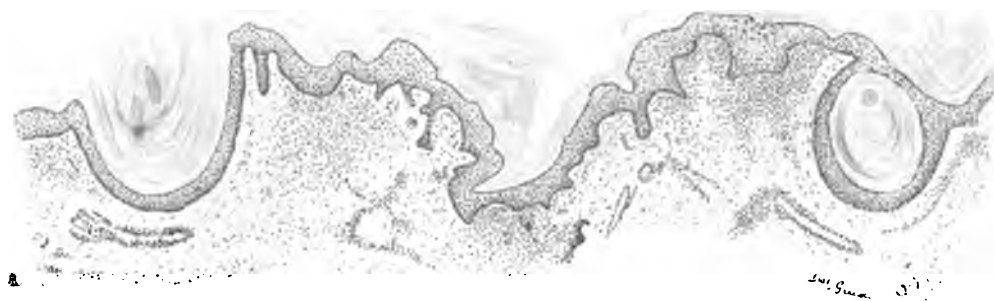
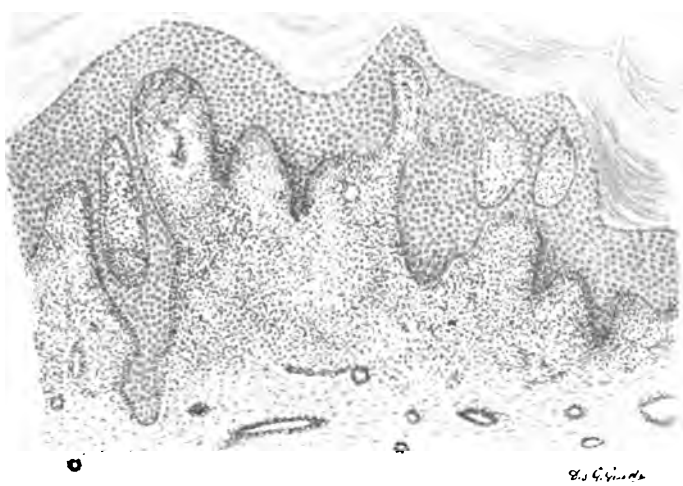



Fig. II.

DEL COSÌ DETTO POTERE RIVELATORE
DELLE ACQUE SOLFOROSE SULLA SIFILIDE.
LE INIEZIONI DI CALOMELANO E LA CURA BALNEARE SOLFOROSA.

pel **Dott. Prof. EMILIO RESPIGHI.**

Docente Clinica Dermosifilopatica all'Università di Perugia.

La presente breve nota sarebbe rimasta forse per sempre fra i miei scritti, se la circostanza della festa all'illustre professore Scarenzio non mi avesse deciso a darla alla luce.

Essa verte puramente su osservazioni cliniche e riguarda casi inviati allo Stabilimento balneare di Tabiano, sia per domandare a quelle acque se sifilide esisteva ancora in essi, sia a scopo curativo di sifilide manifesta in corso.

Si è molto detto, molto si è discusso, da autori vari si è sostenuto strenuamente che le acque balneari, le solforose in ispecie, hanno potere di rivelare sifilidi, che altrimenti sarebbero trascorse ignorate, o altrimenti si sarebbero ritenute completamente risolte.

Già ebbi ad occuparmi brevemente dell'argomento al Congresso Idrologico tenuto, or fanno tre anni, a Siena.

In allora, come ebbi a dichiararlo, la mia esperienza a proposito dell'azione delle acque solforose sulla sifilide, intendo segnatamente sulle manifestazioni cutanee sifilitiche e sullo stato generale di nutrizione degli infermi di questa malattia, era molto limitata, per quanto io mi trovassi alla direzione di quello Stabilimento da 14 anni. E la ragione è da ricercarsi nel fatto che in Italia, a differenza che in Francia, i sifilitici debilitati, durante la stagione balneare, si mandano di preferenza alle acque salsoiodiche.

Da allora la mia esperienza in argomento è andata sensibilmente allargandosi: in quanto da vari medici mi furono inviati

non pochi ammalati da sorvegliare, da consigliare ancora durante il periodo di bagnature. Trattandosi di esperire l'azione delle acque solforose in sifilitici con manifestazioni in corso, o in sifilitici da alcuni anni senza manifestazioni, io fui ben lieto di accogliere gli inviati, che mi venivano per giunta raccomandati dai singoli medici. Ed io li seguii con amore, sempre pronto, s'intende, a sospendere la cura balneare, o ad aggiungere ad essa la cura specifica, se le circostanze lo avessero consigliato.

Debbo dire fin da ora che anche in quelli, in cui non ricorsi ad alcuna cura specifica e mi affidai alla sola cura balneare, migliorarono sensibilmente le condizioni generali: miglioramento nell'aspetto, accentuazione del colore delle labbra e delle gengive, aumento di peso. Non potei fare esami della percentuale della emoglobina e constatazione del numero dei globuli rossi e loro rapporti coi bianchi, in quanto che fino ad ora mi sono mancati gli strumenti opportuni, che verranno provvisti prossimamente. E tale miglioramento si notò in tutti, più o meno accentuato, anche in individui piuttosto deperiti, nel breve spazio di tre settimane, durata abituale di una cura balneare.

Dovevo ciò ascrivere solamente al cambiamento di luogo, o all'allontanamento dagli affari, alle passeggiate? Notisi che alcuni infermi venivano dal loro luogo di villeggiatura, perfino da amene colline.

Per me, senza voler disconoscere i suesposti elementi, indiscutibilmente attivi per un miglioramento organico, il cambiamento di luogo anche per chi già viveva lungi dagli affari, in campagna, resta pur sempre l'azione eccitante delle acque solforose sulla cute, per opera delle quali, saggiamente amministrate, viene indubbiamente ad essere rimontata la costituzione.

Ma che le acque solforose siano la pietra di paragone, la prova della guarigione o meno della sifilide, che cioè le persone che già soffersero manifestazioni sifilitiche non dubbie, debbano assolutamente ritenersi guarite, se eruzioni riferibili a sifilide più in esse non si manifestano dopo un corso pur protratto di bagni solforosi, non si può assicurare. Anche la pratica mia personale, pur troppo lunga, sta ad attestare che l'azione stimolante delle acque solforose sulla cute non ha nulla di costante.

Le acque solforose di Tabiano sono sfortunatamente fredde, ma come tali però sono molto cariche di acido solfidrico, più cariche assai che non lo siano le altre acque, che zampillano calde. Il riscaldamento porta certo una perdita di gas, che si può limitare però, al massimo, ad un quarto se, come usasi, si riscaldano a serpentino, che impedisce lo scuotimento coll'aria e quindi limita molto lo sprigionamento del gas solfidrico e impedisce quasi al completo l'ossidazione di esso; prova ne sia che l'acqua, pur acquistando una leggera tinta verdognola nella massa, rimane limpidissima. Presa inoltre direttamente dalla fonte, riscaldata solo al grado voluto pel bagno, e usata poco appresso, la perdita in gas è ancora minore, sicchè può ritenersi assai forte la percentuale del gas solfidrico disciolto, 60 cc. circa °/₀₀, stando anche alle analisi solfidro-metriche col metodo Dupasquier-Filol. È quindi pur sempre da ritenersi molto stimolante.

Fatto si è che la cute sana nelle parti immerse in bagno a temperatura indifferente dopo un tempo che può variare da qualche minuto ad una mezz'ora o più, abitualmente si fa rossa uniformemente, in grado più o meno intenso, da roseo, a rosso-roseo, a rosso-scarlatto. Ho detto abitualmente, perchè alcune cuti rimangono indifferenti anche con bagni molto protratti, di due ore perfino. Non ho esperimenti per tempo maggiore, non permettendolo la mancanza di un regolare ricambio d'acqua, la forma delle tinozze, e specialmente l'ampiezza loro, che impedisce movimenti ampi e quindi finirebbe per stancare. Del resto parmi che nessuna irritazione di certo momento debba aversi ulteriormente se già non ottiensi in quello spazio di tempo. All'uscire di vasca, il rossore da uniforme si fa marezzato, elegantissimo spesso, talora ad anelli ampi quanto una moneta da cinque lire, larghi nel contorno loro più millimetri fino ad un centimetro, rosei o rosso-rosei, sfumati nel limite interno ed esterno, isolati o tangenti, o rientranti, qua e là in due o più concentrici, fra loro di grado di colore qualche poco diverso, di solito allo stesso livello della cute o leggerissimamente rilevati con rilievo, che solo è valutabile in certe interferenze di luce e a visione tangente. Tale marezzatura o tali anelli si sostituiscono all'arrossamento diffuso or più in una regione, or più in un'altra, preferibilmente all'alto del tronco, specie al

petto, agli arti superiori con prevalenza al loro lato flessorio. La temperatura in corrispondenza di essi sorpassa anche di un mezzo grado quelle delle parti in attorno. La pressione col vetro anemizza completamente la parte, che riprende sollecitamente il colorito di prima al togliersi della pressione.

Il bagnante prova già durante l'immersione un certo senso di calore, che da piacevole può rendersi fastidioso. Spesso già si accompagna a senso di punture multiple, ripetute, di spille, che si fa maggiore all'uscire di vasca, diminuendo per converso il senso di calore, indubbiamente per l'evaporazione che si stabilisce.

La durata della marezzatura o degli anelli varia. In qualche caso, raro del resto, ne ho visto persistere le traccie anche dopo sei ore. Il genere della cute, l'essere cioè bianca o bruna, come suol dirsi delicata o forte, non fa prevedere se dessa risponda o meno allo stimolo dell'acqua solforosa in bagno prolungato.

In tesi generale mostrasi più irritabile la cute sottile bianca di individui a capelli biondi, a iridi chiare, e così più facilmente nei bambini. Però non infrequentemente dà segni di irritabilità la cute bruna, anche se piuttosto untuosa. Egli è che in casi di questo genere l'irritazione si mostra piuttosto nei bagni successivi.

La stessa cute di individui che facilmente presentano pomfi da causa interna od esterna, pur quella di individui affetti di orticaria cronica, dirò di più, pur la cute disposta alla dermografia, all'autografismo, può non rispondere allo stimolo dell'acqua solforosa, sì da non aversi non che pomfi, neppure rubefazione nel bagno con marezzatura successiva.

In quanto poi al ripresentarsi della rubefazione nella serie dei bagni avvi varietà somma.

Può dessa presentarsi solo al primo, od ai primi bagni e non far ritorno nei successivi, quasi che la cute si sia abituata allo stimolo; oppure, non avvertita durante i primi, presentarsi nei successivi, come che si dovessero sommare stimoli ripetuti; od avesse bisogno la cute di essere privata di parte del *caput mortuum*, in ispecie del grasso. Od ancora, ciò che parrebbe più strano, può la cute rispondere a bagni alterni, al mattino talora, o piuttosto se il bagno è fatto nel pomeriggio, sia che l'acqua sia stata riscaldata di recente o che sia calda già da qualche ora, e

quindi, abbia perduto gas in maggior copia. In questo caso, dico, parrebbe strano, se non si invocasse ragionevolmente la disposizione transitoria del bagnante allo stimolo, per cause talora rilevabili, cioè stanchezza per passeggiate, debolezza per insufficienza di alimentazione nei pasti immediatamente precedenti, disturbi gastro-intestinali, emozioni. Il più spesso però per tale disposizione non si riesce ad invocare alcuna causa plausibile.

Solitamente colle acque solforose calciche pur forti, come sono quelle di Tabiano, usate in bagno tiepido, di mezz'ora, od un'ora, due ore al massimo ed in casi specialissimi, l'irritazione cutanea limitasi al grado testè descritto. Fatta eccezione di quella, che può determinarsi su certi ammalati, e sia ciò detto quasi solo nella contingenza di un eczema, la quale può prodursi a beneficio nell'eczema stabilmente secco, riesce nociva per lo più nell'eczema umido, fatta, dico, eccezione di questi casi, che non possono entrare nel campo della nostra attuale discussione, ben di rado si arriva nella cute sana ad irritazione prolungantesi, dirò meglio ad uno stato, che, invece di essere espressione di un fatto vasomotorio semplicemente, stia a deporre per una vera infiammazione.

In tanti anni di osservazione clinica, tre casi solo mi occorsero come eccezione alla regola. E così in uno all'indomani di un bagno tiepido, ad un terzo di acqua solforosa, di venti minuti, e durante il quale la cute *in toto* nelle parti immerse erasi fatta solo rosso-rosea e in appresso leggermente marezzata, si manifestò un eczema umido ad ampie chiazze al lato interno delle coscie, più basso del limite inferiore dello scroto, in sedi, ove l'anno precedente il bagnante per la prima volta aveva sofferto pure di eczema, ma nelle quali, io assicuro nel modo più assoluto, non rimaneva traccia alcuna, nè alla vista nè alla palpazione, di detto eczema pregresso, nè il paziente vi avvertiva sensazioni speciali.

In due altri, solo dopo vari bagni, si presentò una chiazza irregolarmente rotondeggiante, nummulare, nella regione del gomito destro lato esterno in uno, all'alto del petto in un altro, rosso-viva, papulosa in prevalenza, con qualche rara vescicola, pruriginosa, che non s'irritò nei bagni successivi, anzi andò attenuandosi, quasi a scomparire in una settimana.

Aggiungo che i fenomeni descritti di eccitamento generale, di irrequietezza, di ipertermia talora, rarissimi, anzi eccezionali, sono indipendenti dai fenomeni visibili d'irritazione della cute, che possono assolutamente mancare.

Dopo questa piuttosto lunga, ma pur necessaria, digressione torniamo alla sifilide.

Come del resto altre malattie, ad esempio il lichen di Wilson, la psoriasi, certi eczemi, quando già la cute trovasi, mi si permetta l'espressione, in istato di imminenza d'eruzione, è indubitato che la sifilide pure dia sulla cute manifestazioni della propria esistenza là dove si produce uno stimolo. A comprova di ciò ricordo della mia pratica casi bellissimi, due in ispecie, in cui si ebbe un'eruzione papulosa lenticolare conferta nel campo di applicazione, rispettivamente, di un senapismo e di un cataplasma, quello applicato alla regione lombare, per reumatismo in sifilitico da 6 settimane con sifiloma sulla cute dell'asta, questo, posto all'inguine sinistro, ove era avviata la suppurazione di adeno-periadenite da ulcera mista al solco coronario.

In amendue i casi, in cui fu subito istituita una cura mercuriale per iniezioni, solo dopo varie settimane si ebbe un'eruzione generale roseolica, forse ritardata dalla cura specifica.

È quindi lecito domandarsi se cogli stessi stimoli sarebbesi avuta pure un'eruzione di sifilide, se questa si fosse trovata avanzata nei pazienti pur solo di alcuni mesi, dopo aver presentata la consueta isolata eruzione roseolica, senza ulteriori manifestazioni, senza tendenza cioè al ripresentare sintomi sulla cute. Del resto, a parte le manifestazioni sifilitiche diffuse sull'àmbito cutaneo, che devono ascriversi indubbiamente a circostanze speciali di vita del microrganismo patogeno, a periodi di esaltamento della sua attività, quindi alla sua messa in circolo uscendo dalle sue sedi di vita latente, o ad intossicazione per opera de' suoi prodotti, le manifestazioni circoscritte devono certo ripetere da una condizione locale, da una irritazione ripetuta, da una modificazione di tessuto successiva, il loro trovarsi piuttosto in una sede che in un'altra.

Del resto anche l'esaltamento a periodi dell'attività del microrganismo non dovrà esso ascriversi a condizioni speciali tran-

sitorie dei nostri tessuti che detto microrganismo ricettano senza riescire ad estinguerlo?

E riguardo alle alterazioni specifiche, che ricorrono nel sifilitico, ciò che dicesi della cute, deve certo ripetersi delle mucose, e una prova non dubbia di ciò l'abbiamo, per quanto riguarda la mucosa orale, nella trascuranza della pulizia, nell'esistenza di tronchi di denti, nella presenza di protesi dentale, nell'uso di cibi caldi, drogati, nell'uso del fumo; condizioni tutte, che per l'azione loro attuale o che ebbe luogo, ma lasciò modificazione nei tessuti, spiegano il ripetersi della manifestazione di sifilide sulla mucosa orale. Altra prova l'abbiamo nello sviluppo di forme papulose al periano ed ovunque la cute sta a contatto con sè stessa, per trascuranza solitamente dell'igiene in quelle regioni.

E quanto dicesi della cute e delle mucose, ripetasi degli organi e sistemi interni.

E finalmente, ciò che dicesi della sifilide costituzionale recente, si dica della sifilide tardiva, più propriamente delle manifestazioni gommose, cutanee o degli altri organi, le quali possono manifestarsi in un tempo abbastanza vicino all'avvenuta infezione, pur in individui robusti, pur in individui in condizioni attuali generali lodevoli e senza che successivamente la sifilide dia manifestazioni gravi di sè.

Non potrassi all'uopo, in casi speciali, per la presenza precoce di forme tardive invocare condizioni locali dei tessuti nell'imminenza di un'eruzione? Perchè, possiamo domandarci, alcune di tali manifestazioni sifilitiche si producono di preferenza in alcune sedi?

Ma, pur ammettendo come disponenti a manifestazioni sifilitiche in date regioni, irritazioni e successive modificazioni dei tessuti, non vorransi certo invocare, come necessarie, irritazioni speciali, determinate. E così parvemi sempre illogico il fare assurgere al grado di specifica l'irritazione prodotta sulla cute dall'acido solfidrico per determinare eruzioni sifilitiche su di essa.

Se la memoria non m'inganna, ciò che un tempo si pretendeva dalle acque solforose, si limitava ad un'eruzione, sia pur diffusa, roseolica o papulosa, e cioè un'attestazione di esistente sifilide costituzionale nel suo periodo così detto secondario.

Non si pensava nel caso alle manifestazioni superficiali sulla

mucosa orale, non alle forme gommose esterne o profonde, ben più gravi solitamente pel portatore, oppure non domandavasi responso in tal senso a scopo di concessione o meno al matrimonio.

Comunque, pur anco spogliata l'irritazione da acque minerali solfidriche di ogni facoltà specifica, parmi che si debba necessariamente venire nel concetto che lo stimolo prodotto da esse, sia pure in bagni numerosi e prolungati, o variamente amministrati, possa solo eventualmente determinare manifestazioni sifilitiche sulla cute, quando la sifilide sia di origine molto recente, in individuo a cute molto irritabile, ma irritabile specialmente per acido solfidrico, e in un periodo diremo speciale, quasi direi di imminenza di eruzione.

Dei casi occorsimi, alcuni riguardano individui venuti a Tabiano per malattie concomitanti, altri si riferiscono a persone inviate espressamente per esperire le bagnature solforose come mezzo rivelatore di sifilide, se dessa non fosse ancora in essi estinta. Tra i primi tengo nota di due eczemi cronici, di un'acne rosacea e di un'acne volgare.

In tutti e quattro la malattia cutanea, per cui furono inviati a Tabiano, datava da molti anni, maggiore che non l'infezione sifilitica, la quale ultima risaliva a 2-4-5 anni.

Nei secondi, in numero di tre, inviati espressamente per cimentarli al preteso mezzo rivelatore, la storia deponeva senza alcun dubbio per sifilide contratta da quattro a sei anni addietro.

Or bene la cura termale dei bagni solforosi, dei bagni generali tiepidi, di nebulizzazioni, continuata per 20 giorni circa, non determinò mai manifestazioni di sifilide sulla cute, neppure in un paziente che presentava una papula difteroide alla faccia inferiore della lingua, riferibile a sifilide in atto. In tutti poi era interessato spiccatamente il sistema gangliare periferico e la cura specifica era stata fatta in grado assolutamente insufficiente.

Riporto qui gli appunti storici, che si riferiscono a tali pazienti, brevi appunti come possono farsi in uno stabilimento balneare.

I. Agosto-settembre 1894 C. C. d'anni 49, da Torino. Ingegnere, celibe. Eredità morbosa negativa. — Morbillo nell'infanzia. Non affezioni del sistema gangliare linfatico pregresse. Vaiolo a 27 anni. La malattia attuale iniziò a 38 anni. Contrasse sifilide a 45 anni con sifiloma iniziale al prepuzio, al dorso.

Notò roseola guttata discreta alla 7ª settimana che si risolse in 18-20 giorni circa. Ebbe poco appresso chiazze difteroidi ripetute alle fauci per la durata di ben tre mesi. È un fumatore impenitente di sigari toscani, senza bocchino. La cura fu limitata al primo anno in tre periodi, di pillole di protoioduro di mercurio di tre centigrammi, per la durata di un mese circa ciascuno. Solo fra il secondo e terzo periodo prese per un paio di settimane ioduro di potassio fino a 2 grammi al giorno, essendo stato incolto da dolori reumatoidi, di cui non aveva mai sofferto prima.

Cute bruna, iridi castagno-scure, capelli castagni brizzolati, statura m. 1,80 circa. Sistema scheletrico normale. Pannicolo adiposo sufficientemente sviluppato. Muscolatura assai pronunciata. Cicatrici lenticolari atrofiche, acromiche, anemiche, sparse al viso, reliquato del vaiolo pregresso, cicatrici da vaccino ampie alle braccia da doppia vaccinazione (a. 2 e 17).

Cicatrice guttata, acromica, a stento rilevabile, sul prepuzio al dorso verso il meato prepuziale da sifiloma iniziale pregresso.

Alla faccia anteriore del braccio destro ed interna della coscia sinistra chiazza ovale scutata di eczema secco moderatamente lichenoide, con segni molteplici di grattamento. Alla mucosa delle guancie presso la commissura delle labbra, più spiccata a destra, chiazza reticolata bianco-opaca di leucoplasia. Nelle regioni latero-cervicali, ascellari, inguinali, gangli multipli affusati, da lenticolari ad un'avellana, duro-elastici, completamente liberi dai tessuti circostanti. Due gangli analoghi epitrocleari a destra.

Cura: 23 bagni tiepidi di 40 m., 12 inalazioni a vapore. Esaminato cinque volte. Reazione balneare molto spiccata nei primi quattro bagni. Nessuna reazione riferibile a sifilide. Chiazze eczematose fattesi più sottili, meno rosse, assai meno pruriginose.

Tornato l'anno successivo per la cura, mi raccontò di non aver avvertito alcun disturbo riferibile della sifilide. L'eczema era assai migliorato pur rimasto senza cura. Anche durante il secondo corso di bagnature solforose ad un anno di distanza, nulla apparve sulla sua cute da potersi riferire a sifilide. La reazione balneare fu più pronunciata che nel primo anno.

II. Giugno 1895, e tre anni successivi. A. L., da Genova, d'anni 32, coniugato. Pare risulti che in famiglia abbia serpeggiato l'eczema. Esso stesso sofferse di lattime di tutto il capo dai 3 fino ai 17 mesi. In seguito alla vaccinazione, fatta a tre anni, ebbe un'esplosione di eczema diffuso che lo disturbò fino all'età di 7 anni. Al lato sinistro del collo, a tre anni, ebbe suppurazione gangliare, che si protrasse per ben due mesi.

Contrasse sifilide a 27 anni, con sifiloma al solco coronario a destra. Ebbe un'eruzione papulosa lenticolare discreta al terzo mese ed irite destra. Ripetute volte avvertì lesioni alle fauci, alle guancie ed ai bordi della lingua, che vennero dai medici riferite a sifilide.

Si curò solo nei periodi di manifestazione e cioè cinque o sei volte, quattro con pillole mercuriali (di quale sale ignora) ed una di iniezioni di

sublimato corrosivo, ciascuna di un mese circa. Fece inoltre due periodi di cura iodica.

Prese moglie or fa un anno e mezzo. La moglie abortì a tre mesi e pare non abbia avuto manifestazioni di sifilide. Successivamente, un mese fa circa, ebbe un parto a termine di bambino ben portante e che fino ad ora (giugno 1895) non ha presentate manifestazioni di lue.

Il nostro bagnante è bruno, di statura inferiore alla media, ma ben proporzionato, abbastanza ben nutrito, fuorchè nel viso, che darebbe a divedere nutrizione generale assai scadente. Peso 63 kgr. Alopecia presenile.

La cute del viso e delle parti coperte, pur esenti attualmente da eczema, mostransi di colorito non perfettamente uniforme, come suolsi rilevare in chi ha sofferto ripetutamente di eczema. Gli arti sono interessati da ampie chiazze rosso-brune eczematiche piuttosto infiltrate, in prevalenza squamose, con qualche ragade più o meno profonda, con lesioni multiple da grattamento. Le unghie delle mani sono corte, lucentissime, quali di chi è abituato a grattarsi. L'iride destra mostra pupilla irregolare per sinechie posteriori.

Al lato sinistro del collo, verso l'angolo mandibolare, cicatrice allungata, ampia, irregolare, da adenite suppurata. Alla mucosa orale rilevasi qualche chiazza leucoplasica specie presso gli angoli buccali.

Sistema gangliare periferico assai pronunciato, specie ai lati del collo verso la base con ganglii affusati, piccoli, mobili, duro-elastici, indolenti.

Cura di 18 bagni di oltre un'ora. Miglioramento sensibilissimo dell'eczema. Nessuna apparizione di manifestazioni sifilitiche. Fu visto da me 4 volte.

Fece ritorno allo Stabilimento altri tre anni coll'intervallo di uno tra il secondo e il terzo e in nessun periodo diede segni di sifilide, mentre che (ciò che deve essere rilevato) nell'estate, durante l'anno di assenza, ebbe nuovo attacco di irite all'occhio destro, per la quale ebbe a curarsi con iniezioni di calomelano.

III. Luglio-agosto 1896, e successivi. L. B., avvocato, da Torino, d'anni 35, celibe. — Acne rosacea in famiglia sia dal lato del padre che della madre. In lui la rosacea risale a 7 anni fa circa. Contrasse sifilide or sono 4 anni con sifiloma al pube. Ebbe roseola e ripetute manifestazioni buccali, ed acne del capillizio.

Fece quattro periodi di cura mercuriale, due pillolare, una per iniezioni di sublimato, una di frizioni di unguento mercuriale. Iniziata una cura iodica, dovette troncarla peggiorandosi le sue condizioni del viso.

Cute bianca, capelli castagni brizzolati, statura media, sviluppo muscolare ed adiposo deficenti, scheletro regolare.

Beve moderatamente. È forte fumatore, preferibilmente di virginia con bocchino.

Qualche cicatrice atrofica al capellizio, ove avvi pure alopecia presenile assai pronunciata. Cicatrici di vaccino assai spiccato. Assai pronunciata pure la cicatrice residuale del sifiloma.

Non reliquati di manifestazioni pregresse. Non manifestazioni attuali. Leggera leucoplasia buccale. Sistema gangliare pressochè normale. Alla base del collo, a destra, però rilevasi qualche piccolo ganglio del volume di un grano di frumento della stessa forma (1896).

Viene annualmente a fare una cura di bagni e di nebulizzazioni e mai fu notata sulla sua cute nulla durante la cura, che potesse riferirsi a sifilide.

Nell'inverno 1902 però gli si manifestò una gomma sottocutanea al garretto destro, per cui fu curato con 3 iniezioni di calomelano.

IV. Luglio 1897. B. C., studente, d'anni 21. Acne volgare in vari membri della famiglia. In lui data dai 13 anni. Contrasse sifilide or fanno due anni. Ebbe ripetute eruzioni roseoliche e guttate e nummulari e anulari.

L'ultima fu notata nell'inverno e nella primavera scorsi.

Sviluppo organico e nutrizione lodevoli. Capelli biondo-rossi. Acne comedo e volgare conferta del viso, discreta dell'alto del tronco. Nulla rilevasi sulla cute da riferirsi a sifilide. Papula a ragade difteroide, alla faccia inferiore della lingua sul frenulo, indubbiamente riferibile a sifilide. Cura meccanica e balneare per bagni e nebulizzazioni per 24 giorni. Reazione cutanea balneare piuttosto intensa, nessuna comparsa di manifestazioni sifilitiche sulla cute.

I tre casi riguardanti persone inviate alle acque solforose per domandare a queste un responso circa la persistenza o meno di sifilide, forse sono un po' meno importanti dei precedenti, in quanto la cura specifica era stata fatta abbastanza largamente, in due almeno: inoltre il periodo balneare fu piuttosto breve e non fu ripetuto in anni successivi, io non ebbi poi di essi ulteriori notizie.

In uno però di questi casi esisteva lieve periostite bilaterale alle tibie, da ascriversi con ragionevolezza a sifilide. Un caso finalmente riguardava un sifilitico congenito, e che contrasse di nuovo sifilide successivamente.

In tutti e tre la reazione cutanea balneare fu piuttosto pronunciata, quasi in tutte le bagnature, della durata fino ad un'ora; ma in nessuno si presentarono segni sulla cute, che pur lontanamente potessero sospettarsi riferibili a sifilide.

I. A. S., da Mantova, propr., d'anni 38, coniugato. Dal racconto che mi ha fatto e su cui sono ritornato varie volte, risulterebbe che i genitori suoi siano stati sifilitici, e che sifilide abbia il padre, contratta 5 o 6 anni avanti il matrimonio. Così gli riferì il padre stesso, che lo teneva come amico più che come figlio.

Il padre avrebbe avuto sifilomi iniziali multipli all'asta, roseola, irite destra e manifestazioni buccali ripetute. La madre ebbe forse roseola, dolori reumatoidi,

cefalee intense notturne per lungo tempo, periodo di dimagrimento pronunciatissimo e due aborti.

Il bagnante nostro nacque a termine, ma al recedere del rossore della cute, proprio dei neonati, il medico sarebbe stato chiamato ad osservare un arrossamento a chiazze guttate, ben circoscritte, conferte al tronco, sparse alla radice degli arti, per la durata di alcune settimane, nonchè qualche papula lenticolare umida attorno ai genitali. Al sorgere dei primi denti incisivi mediani inferiori sarebbero sorte in posto delle lesioni sospette da potersi riferire a sifilide. Fu allattato dalla madre. Ebbe sviluppo normale. Non sofferse malattie di entità, fino a otto anni fa, in cui contrasse blennorragia uretrale e sifilide con sifiloma all'orlo del meato uretrale, con sifiloderma papuloso lenticolare discreto e roseola, nonchè lesioni multiple ripetute alla mucosa orale e breve periodo di cefalea.

Ha fatto cura mercuriale per tre anni in dieci periodi di un mese l'uno, quale per iniezione di preparati solubili di mercurio, quale per frizioni e per pillole. Usò anche largamente iodici in cinque o sei periodi.

Quando prese moglie, due anni or sono, da 14 mesi non aveva avuto sentore della sifilide. Però la moglie ebbe due aborti, l'ultimo due mesi fa circa.

Ben costituito, di nutrizione lodevole, non presenta nessuna stigmate di sifilide ereditaria; lieve leucoplachia orale, meato urinario assai piccolo, cicatrici lenticolari e guttate al prepuzio ed al solco coronario, sistema gangliare periferico rilevabile qualche poco ai lati del collo, alla base, ed agli inguini per ganglii del volume e della forma di un grosso grano di frumento, duro-elastici, liberi dai tessuti circostanti. Il corso dei bagni (17?) nulla venne a rivelarci.

II. Agosto 1899. L. M., da Milano (?), negoziante, d'anni 45. Eredità morbosa negativa. Contrasse sifilide a 21 anni con sifiloma iniziale al glande, roseola, qualche rara manifestazione buccale, qualche periodo di cefalea notturna, alopecia pronunciata al primo anno che riparò sollecitamente. La cura si ridusse a due soli periodi di uso di pillole di sublimato corrosivo e di uno di ioduro di potassio.

Cinque anni fa, nell'imminenza di ammogliarsi, riportò un morso alla guancia sinistra, che guarì lentamente ed è stato seguito da ingorgo gangliare preauricolare e latero-cervicale pronunciatissimo, acne del capellizio. Prese moglie in capo a otto mesi. La moglie abortì a 2-3 mesi e morì poco appresso di polmonite. Ora esso disponendosi a riammogliarsi è stato mandato ai bagni solforosi per chiedere loro se la sifilide sia estinta. Pare non abbia avuto manifestazioni alla cute e alla mucosa ovale da due anni.

È ben costituito, robusto, ha alopecia presenile pronunciatissima. Porta cicatrici lenticolari sparse al capillizio, una cicatrice guttata atrofica nel mezzo della guancia sinistra, ed una sul glande assai superficiale rotonda. Rilevasi pronunciata luecoplacia buccale. Il sistema gangliare periferico accennasi qua e là specie ai lati del collo con qualche ganglio lenticolare per volume, ma affusato, duro-elastico, spostabile. Alla tibia destra dolentezza alla pressione

non precedentemente avvertita dal paziente al terzo inferiore, che pare rilevisi anche qualche poco sulla sinistra ([1]), senza che però notisi deformazione.

Il corso di bagni (19) non ha determinata alcuna eruzione sulla cute, per quanto la reazione sia stata abbastanza manifesta.

III. Giugno 1900. A. P., possidente, d'anni 27. Eredità morbosa negativa. Contrasse sifilide quattro anni or sono. Ebbe sifiloma all'angolo scroto-penieno, sifiloderma pustolo-ulcerante discreto, irite bilaterale, qualche lesione buccale.

Fece sei periodi di cura mercuriale, uno solo dei quali per iniezioni di calomelano, due per frizioni. Ha preso quantità forti di ioduro in quattro o cinque periodi intercalati colla cura mercuriale. Da due anni non soffre di manifestazioni da sifilide. Le iriti e il sifiloderma lasciarono visibilmente tracce di sè.

Il sistema gangliare è assai interessato per gangli multipli affusati di vario volume in tutte le stazioni, duro-elastici, mobili, indolenti.

La costituzione è abbastanza lodevole e così pure la nutrizione.

La cute bruniccia non si è mostrata molto irritabile coi bagni solforosi, e nessun segno è comparso che potesse riferirsi a sifilide (18 bagni di un'ora).

Nel mio lungo esercizio mi occorse a Tabiano di visitare e seguire nella cura pazienti con eruzioni sifilitiche recenti generali ivi inviati, o con diagnosi errata di eczema o psoriasi, o con diagnosi esatta di sifilide, e allora nell'intento di unire alla cura mercuriale la balneare, che nel concetto di molti servirebbe a rendere meglio tollerabile la mercuriale.

Ed io non credetti di dovermi rifiutare di far seguire la cura balneare, sia perchè non trovavo controindicazione, sia perchè amavo acquistare un po' di esperienza sul comportarsi di detta cura, non disgiunta dalla mercuriale, con che non tornava certo alcun danno ai pazienti.

Del resto avevo sempre da invocare in mio appoggio l'esempio di cure balneari e mercuriali ad un tempo fatte presso altre Nazioni, sovratutto nei numerosi stabilimenti balneari d'acque solforose della Francia o ad Aix-la-Chapelle e quivi sovra ogni altro, ove i sifilitici accorrono numerosi.

Escludo due casi — uno con sifilide in latenza, uno con eruzione roseolica anulare recidivante, in cui feci praticare nel periodo

---

([1]) L'occasione mi porta a rilevare che le forme periostali sifilitiche, specie agli arti, ben ricercate, non infrequentemente mi sono apparse con sommo rigore simmetriche, più che non si rilevi per altre condizioni morbose.

balneare la cura delle frizioni, perchè la persona riferentesi al primo era stata inviata da uno specialista colla prescrizione tassativa, e il bagnante riguardante il secondo caso era stato l'anno precedente ad Aix-la-Chapelle, ove aveva praticate le frizioni ed entusiasta di esse portava con sè una specie di disco a manico di cristallo d'uso comune colà per le frizioni. In altri sette casi ricorsi volentieri alle iniezioni intramuscolari di calomelano, rinunciando volontieri alle frizioni, cura, secondo me, illogica in un periodo di bagnature solforose, per quanto le frizioni vengano fatte con ogni cura alla sera, e siano seguite al mattino da una saponata coll'intento di evitare maggiore imbrattamento delle parti per formazione di solfuro di mercurio.

L'esperienza mia è molto limitata in proposito. Parmi però poter ritenere che la cura balneare solforosa non disturbi affatto la mercuriale, anzi dessa, a mio parere, renderebbe questa più tollerabile; localmente, almeno, i fenomeni reattivi sono apparsi meno sentiti di quelli che solevo notare in Clinica. Rilevo però il fatto, senza qui voler entrare a discutere se ciò avvenisse per opera del bagno generale per sè o del bagno quale solforoso. Ed avvertasi che di proposito nelle due ultime stagioni non feci le iniezioni intramuscolari nei glutei alle sedi di predilezione, ma ovunque, senza notare differenze di sorta. Ciò del resto si avverò anche in Clinica, ove il prof. Ducrey desiderò di farle in sedi insolite tenendo nota del grado dei fenomeni reattivi, che non furono mai maggiori nei singoli soggetti.

E dico a proposito: nei singoli soggetti. Rispettando le debite cautele riguardanti la sterilizzazione del calomelano, della siringa, la disinfezione della parte, l'assicurazione che l'ago non è penetrato in una vena, l'avvertenza di immettere tutta la quantità voluta sotto l'aponeurosi senza che ne scorra superiormente ad essa al ritirarsi della cannula, la reazione fino all'ascesso è maggiore o minore ed è sempre individuale. In genere è maggiore in individui adiposi, torpidi, e l'ascesso può prodursi costantemente, o quasi, in dati soggetti, pur praticandosi in essi la iniezione consecutivamente dopo alcuni o prima di altri, in cui non si avvera reazione molto sensibile, pur avendo adoperata la stessa cannula ed essendoci serviti di calomelano preso dallo stesso recipiente. Con che dovrebbe

concludersi che tale reazione sia decisamente individuale e l'ascesso che si produce sia prettamente chimico, seppure microrganismi della suppurazione, pur non introdotti coll'ago, sono giunti in sede dall'interno per le vie sanguigne, chiamativi dal materiale straniero apportatovi. Ma pur escluderebbe forse tale ipotesi la costanza della suppurazione in determinati individui, di cui sopra.

Io, incoraggiato dall'esempio del prof. Ducrey, nei casi summentovati e in altri di clinica privata, pur trattandosi di sifilide costituzionale recente e non grave, non rifiutandosi i pazienti edotti degli inconvenienti, non ho esitato a praticare iniezioni di calomelano, e mi sono trovato sempre bene. Non parmi più oggigiorno dover far questione di manifestazioni speciali della sifilide per dover ricorrere a detto metodo di cura, facendo eccezione di casi specialissimi, per malattie concomitanti o per circostanze sociali, in cui trovisi il paziente.

Dobbiamo però pur sempre assicurarci in anticipo dello stato dei reni e della mucosa orale e nel caso di integrità loro fare tutto al più come saggio qualche iniezione di un preparato solubile, e sempre la prima di calomelano di non oltre 5 centigr., e le altre di non oltre 10 centigr. sempre in olio di vaselina, e ristarsi dal continuarle solo se la reazione locale si fa troppo intensa e alla locale si aggiunge la generale, di ipertermie segnatamente, o compaiono disturbi intestinali o forti stomatiti, per quanto queste non debbano soverchiamente impressionare, se lo stato della sifilide consiglia una cura energica.

Ritornando alla cura di iniezioni di calomelano fatte a Tabiano, parvemi, ripeto, che la reazione fosse in tesi generale minore. Ciò che posso aggiungere si è che lo stato delle manifestazioni cutanee sifilitiche pur in breve tempo migliorò assai, e migliorarono assai sensibilmente e rapidamente le condizioni generali, più rapidamente che mi occorresse di vedere in altri casi o a domicilio od all'ospedale.

Nè tale miglioramento più sentito io voglio ascrivere alla sola cura balneare, dovendo in parte metterlo sul conto delle cambiate condizioni di vita, del cambiamento di aria, per quanto i soggetti trattati venissero in parte già dalla campagna e benestanti non avessero migliorato nella vittitazione, come suole avvenire dei poveri che accogliamo negli ospedali.

Comunque, a me premeva rilevare il fatto, per concludere, che una cura balneare solforosa, che a nulla vale per rilevare sulla cute manifestazioni sifilitiche, può giovare a sifilitici che pur contemporaneamente facciano cura specifica, la quale nel caso deve secondo me essere a preferenza di iniezioni di calomelano, tanto saggiamente suggerite dall'illustre prof. Scarenzio, e non già di frizioni di unguento mercuriale, come illogicamente si pratica in varie stazioni balneari di acque solforose.

TRENTADUE ANNI DI USO DELLA INIEZIONE DI CALOMELANO

del **Dott. AMBROGIO BERTARELLI**

Primario dermosifilografo dell'Ospedale Maggiore di Milano.

Io ebbi la fortuna di apprendere ragioni e modalità del metodo Scarenzio dallo stesso suo ideatore, che mi fu maestro nel 1872, durante il mio ultimo anno scolastico presso la R. Università di Pavia.

Qualche mese dopo aver conseguita la laurea fui addetto da un altro mio illustre Maestro, il compianto Soresina, ai Dispensari Celtici Municipali di Milano, dove, per un periodo di 12 anni, ebbi larghissimo campo, di vedere applicato dapprima, e dopo di applicare io stesso, il metodo Scarenzio in un grandissimo numero di ammalati, tutti curati ambulatoriamente. Poi la mia pratica sifiliatrica andò sempre più estendendosi, per essere stato io chiamato, prima alla direzione del sifilicomio governativo, e più tardi a quella del comparto dermosifilopatico dell'Ospedale maggiore della mia città, dove erano — poichè il sifilicomio governativo fu soppresso nel 1889 in seguito alla promulgazione della legge Crispi — e sono accolti tutti i sifilitici — prostitute comprese — che domandano cura ospitaliera da Milano e dalla campagna circostante.

Questo dissi per dimostrare su quale alto numero di ammalati, che io curai con grande preferenza, come pratica comune, col metodo Scarenzio, io estenda la mia osservazione per giudicare della bontà ed efficacia del metodo. A tutti questi ammalati devo aggiungere quelli curati nella mia clientela privata — nella quale pure do la preferenza al metodo Scarenzio, che da noi è molto facilmente accettato e seguito anche nella classe ricca.

Volgendo il mio pensiero agli anni passati, mi sento sempre nascere il rimorso di non aver fatte di pubblica ragione tutte le osservazioni che io ebbi campo di fare nella mia larga applicazione del me-

todo, seguendo col massimo interesse tutte le modificazioni che ad esso si vennero facendo, prima dallo Scarenzio stesso, poi dal suo più fervido e convinto apostolo, l'ottimo Jullien, e finalmente dal compianto Smirnoff e da altri diligenti studiosi. Ma a giustificazione delle mie omissioni, devo notare che, all'inizio della mia carriera medica io trovai il metodo già in uso come sistema consacrato dai numerosi e brillanti risultati che esso fino da allora aveva dato nelle mani di molti sifilografi nostri.

Però, se non ho scritto come avrei potuto e dovuto, anche perchè io non sono facile a pubblicare scritti miei, non ho sempre taciuto su questo argomento. Rammento infatti di essermi occupato, in varie rassegne e in qualche breve memoria, della iniezione di calomelano, per difenderla da ingiusti attacchi e per suggerirla, quale metodo ottimo e preferibile, contro la sifilide in tutte le sue fasi: e qualche volta invece per tarpar le ali ad entusiasmi da me giudicati troppo rosei. E rammento lunghe e ripetute conversazioni sull'argomento con molti sifilografi, specialmente dell'Estero, e rammènterò sempre con viva compiacenza le conversazioni avute coll'ottimo amico Jullien, a Parigi, nel 1878, quando egli stava già studiando con tanto amore ed acutezza di osservazione il metodo Scarenzio, del quale doveva poi diventare l'apostolo maggiore e rispettato, il difensore più strenuo, con perseveranza e coraggio ammirevoli. Ed infatti Jullien fu solo per qualche anno a sostenere la iniezione di calomelano nell'aspra lotta combattuta contro di essa nella sua diletta Francia: e se oggi quasi tutti i migliori sifilografi francesi riconoscono la grande e potente efficacia di questo metodo, ciò si deve certamente allo Jullien che, dopo averlo studiato e analizzato col suo vivo intelletto, lo sostenne sempre collo stesso ardore giovanile col quale aveva iniziato i suoi studi in materia.

Infine ricordo di aver preso la parola, ancora per difenderlo dalle gravissime e ingiuste accuse allora scagliate contro questo metodo, nel I° Congresso internazionale di dermatologia, tenuto a Parigi nel 1889. Allora si attribuivano ad esso parecchi casi di morte, certamente dovuti invece ad errori di dosi o ad idiosincrasie speciali, per cui il mercurio in qualunque modo somministrato avrebbe prodotto gli stessi cattivi effetti.

Ebbene, le conclusioni, sempre altamente favorevoli al metodo usato contro la sifilide, alle quali ho dimostrato di essere giunto nei miei pochi scritti e nei miei discorsi, mantengo tuttora, appoggiato oggi su un numero assai più grande di ammalati e di iniezioni.

Abituato come fui dall'inizio della mia carriera professionale all'uso giornaliero di questo prezioso sussidio terapeutico, non tenni una statistica esatta del numero delle iniezioni fatte, e nel poco tempo ora concessomi per poter pubblicare questa mia breve nota, troppo umile per la solenne circostanza, nel volume dedicato quale devoto omaggio all'illustre Scarenzio, non mi è dato di raccogliere detta statistica precisa, poichè questo lavoro, che forse potrò fare in momenti più tranquilli, domanda lo spoglio di numerosi registri, e di qualche migliaia di cedole cubicolari, dove sono conservate le storie dei malati curati nei dispensari celtici municipali, nelle sale ospitaliere a me affidate, e nella mia pratica privata. Ma se non posso riportare qui una statistica numericamente matematica, ne posso dare però una approssimativa, certamente molto vicina alla esatta, basandomi sul numero dei sifilitici curati: da questa posso assicurare che dicendo di aver fatto, o visto fare dai miei assistenti sotto la mia sorveglianza e direzione, venticinquemila iniezioni di calomelano, sto parecchio al disotto del vero.

Su un numero così rilevante di iniezioni, non solo non ebbi mai a temere, neppure lontanamente, la minaccia della morte, ma ebbi anzi la fortuna di non incontrare mai inconvenienti di grande entità; e constatai sempre effetti altamente salutari.

Cito gli inconvenienti più gravi a me occorsi: un ascesso di qualche gravità con gangrena del derma, su una estensione di sei centimetri in direzione verticale e tre in senso trasversale, ad un braccio, dove era stata praticata una iniezione sottocutanea di 20 centigrammi di calomelano sospeso in glicerina, che andò a guarigione in tre mesi — si trattava di un individio assai denutrito, quasi cachettico, a pannicolo adiposo sottocutaneo quasi nullo: — sei casi di embolie polmonari di lievissima importanza e risolte completamente in tre o quattro giorni: — quattro casi di stomatite grave durata da tre a quattro mesi. Stomatiti di grado lieve ebbi

a riscontrarne varie diecine, specialmente in soggetti poco curanti della igiene boccale. Quanto agli ascessi, che erano quasi la norma quando le iniezioni si praticavano alle dosi di 15-20 centigrammi alle braccia, dacchè le pratico, o faccio praticare, di dieci centigrammi e seguendo la modificazione Smirnoff, essi rappresentano l'eccezione.

Presentato così il bilancio passivo, darò in due parole il bilancio attivo, che è enormemente superiore.

La sifilide, presa a curare al periodo secondario, è meglio e più presto ridotta alla inattività con questo che non con qualunque altro sistema di cura; credo più rare le recidive nei malati curati col metodo Scarenzio. Ricordo buon numero di forme terziarie gravissime, od ulcerative cutanee, od ossee, o viscerali, sanate rapidamente dalla iniezione di calomelano coadiuvata dallo joduro di potassio, che io somministrai contemporaneamente ad essa innumeri volte e continuo a somministrare, senza notare inconvenienti, traendone sempre anzi notevoli e rapidi effetti salutari: — vidi tolte all'operazione chirurgica lingue gommose simulanti il cancro, come occhi salvati, da queste iniezioni.

Credo la iniezione di calomelano sovrana come criterio diagnostico, *ab juvantibus,* nei casi di diagnosi differenziale incerta: — nessun altro modo di applicare la cura mercuriale può trarci dal dubbio, alle volte fatale pel malato, colla rapidità e colla certezza offertaci da questa iniezione. E credo anche che essa protegga, meglio di qualunque altro metodo di cura, dal terziarismo; e ciò affermo basandomi sulla scarsa frequenza colla quale da noi, dove il metodo Scarenzio è molto diffuso, si osservano fenomeni terziari, e in base alle mie osservazioni personali sugli infettati da sifilide, a me noti da molti anni, stati curati colle iniezioni di calomelano, in modo sufficiente, da me o da altri.

Sono certo infine che, nella mia pratica, il metodo Scarenzio, non solo non uccise mai, ma salvò varie vite.

Non voglio dilungarmi a discutere sui giudizi dati circa la opportunità e convenienza di applicare questo metodo come mezzo comune nella pratica corrente, piuttosto che di tenerlo come sussidio di eccezione, poichè su questo campo fu già detto moltissimo in molte riprese, ed oggi si contano già numerosissimi i convertiti

al metodo fra gli avversari di un tempo. Del resto io credo che il miglior modo di diventare favorevoli a questo metodo sia quello della osservazione obbiettiva e ripetuta. Io mi limito a proclamare, come frutto della mia lunga ed estesa esperienza in materia, che credo adattabilissimo il metodo Scarenzio ad ogni classe, sesso ed età.

Anche l'elemento dolore, circa il quale si esagerò molto, ma che sta di sicuro a rappresentare l'inconveniente incontrato con maggior frequenza, è raramente molto forte e molto prolungato, e, almeno nelle mie mani, causò di raro rifiuti di continuare la cura collo stesso sistema, anche da parte di ammalati della mia clientela privata, maschile e femminile.

Così non voglio entrare a descrivere le indicazioni esatte, le modalità, la frequenza di applicazione della iniezione di calomelano: ciò sarebbe troppo superfluo in un volume nel quale si trova l'accurato e completo lavoro storico-tecnico del mio carissimo amico Truffi, che ringrazio qui di gran cuore di avermi voluto suo compagno nella preparazione delle attuali onoranze al nostro illustre ed amato Maestro.

Accennerò soltanto, che io pratico le dette iniezioni, intramuscolari, alla profondità varia da due a cinque centimetri, a norma dei malati e delle regioni nelle quali agisco, abitualmente nei due terzi esterni della metà superiore delle regioni glutee; — molte volte però, per ragioni speciali inerenti al malato, o allo scopo di avvicinare quanto più è possibile il medicamento ai focolai infetti, mi rivolgo ad altre regioni, quali le sovraspinate, le infrascapolari, o le temporali quando trattasi di lesioni oculari. Fatta la iniezione, ricopro il forellino, mentre estraggo l'ago, con un pizzico di cotone idrofilo sterilizzato, che vien tenuto in posto con cerotto, e pratico un discreto massaggio, che io continuo a credere utile.

Per la disinfezione della cute, pratico su una zona di un mezzo decimetro quadrato circa, forti e ripetute frizioni con un tampone di cotone imbevuto di etere solforico, utile anche a diminuire la sensibilità dolorifica alla puntura: — per quella degli strumenti — una siringa di Pravaz colla estremità anteriore tutta in vetro e lo stantuffo di amianto, oppure tutta di vetro, ed aghi di acciaio o

di platino iridato — la prolungata immersione e lavatura in una soluzione alcoolica di acido fenico al 5 °/₀, o, meglio, la bollitura.

Prescrivo sempre una singola dose per ogni iniezione, colla formula:

Pr. Calomelano a vapore lavato all'alcool assoluto
ed essiccato a stufa Centigr. 3 a, 5 a, 10.
Olio di vaselina sterilizzato Grammo uno.

Raccomando l'assoluta asepsi nella preparazione.
S. p. una iniezione.

Ogni singola dose è posta dal farmacista in un vasetto di vetro, espressamente fatto modellare da me, conico all'esterno, a superficie interna perfettamente liscia, concava, a foggia di un ditale comune per lavoro femminile, chiuso con esatto tappo a smeriglio, che viene sterilizzato ogni volta. Io trovo assai più pratico e comodo, per la facilità colla quale da questo vasetto si aspira direttamente la sospensione colla estremità in vetro della siringa, della fialetta chiusa a fiamma dalla quale si deve aspirare la sospensione coll'ago, ciò che dà una perdita maggiore e più varia del rimedio. Col sistema da me usato, io credo di perdere, fra vasetto, siringa ed ago dal 20 al 30 °/₀ di calomelano: nelle iniezioni di 10 centigrammi, che sono le immensamente più frequenti, riservando io le dosi di 3 e 5 centigrammi agli adulti molto deboli, ai giovanetti ed ai bambini, computo di introdurre nella massa muscolare del malato da sette ad otto centigrammi di calomelano per ogni iniezione.

Da alcune settimane, sto esperendo anch'io come menstruo la soluzione acquosa di gomma, che aveva visto adoperare dallo Scarenzio nel 1872, e che io aveva sempre giudicata meno opportuna allo scopo, della glicerina e dell'olio di vaselina. Dalle poche iniezioni finora fatte con questo menstruo non posso venire a conclusioni definitive; parmi però poter dire, che l'elemento dolore non è certamente superiore in grado a quello prodotto dalle iniezioni fatte coll'olio di vaselina, ma che la soluzione gommosa tiene in sospensione il calomelano assai meglio, e per maggior

tempo, del detto olio, per la quale ragione viene perduta in ogni singola iniezione minor quantità di calomelano. Per queste prescrivo:

Pr. Calomelano a vapore lavato all'alcool assoluto
ed essiccato a stufa . . . Centigr. 3 a, 5 a, 10.
Soluzione di gomma arabica in lagrime, in acqua
distillata, all'uno per cento, esattamente filtrata e sterilizzata . . . . . Grammo uno.
Raccomando l'assoluta asepsi nella preparazione.
S. p. una iniezione.

Pratico le iniezioni ad intervalli di 8, 12, 15 giorni, a norma delle dosi usate e della resistenza dei malati, salvo le possibili controindicazioni date dallo stato dei reni, dell'intestino, della cavità orale.

Quanto al numero delle iniezioni a farsi per curare una sifilide, per quanto io creda sia impossibile il limitare entro regole fisse il *quantum* di mercurio a ciò necessario, esso variò nella mia pratica da 12 (da 0,10 cadauna) a 24, numero questo dovuto sorpassare raramente. Tale numero di iniezioni non pratico tutto di seguito, ma in varie serie, di 8, 6, 4 iniezioni ciascuna, con riposi di 4, 6 mesi fra le diverse riprese.

Prescrivo sempre, e sorveglio a che si faccia, una attenta disinfezione del cavo orale, come durante qualunque altro sistema di cura idrargirica.

Credo dichiarare che, per quanto convinto fautore della superiorità assoluta del metodo Scarenzio, non sono esclusivo; lo consiglio e raccomando sempre, non lo impongo che in casi speciali. Impiegai e impiego pure il sublimato corrosivo per la via ipodermica e raramente per la gastrica, specialmente come complemento di cura: usai pure il salicilato, l'albuminato, il benzoato, l'olio grigio, l'ossido giallo, ma da alcuni anni mi sono ridotto ad usare quasi esclusivamente i due cloruri di mercurio per via ipodermica.

L'eclettismo relativo da me seguito, e i molti malati che ebbi a vedere già curati da altri coi più vari sistemi, mi permisero di venire, per termine di confronti, a dare l'alta preferenza alla iniezione di calomelano.

Ho creduto giusto di aggiungere anche la mia voce alle altre, tanto più autorevoli scientificamente, che si elevano oggi a fare plauso ed omaggio all'illustre Prof. Scarenzio, perchè giudicai doveroso di non lasciare ignoto, in occasione così fausta, un campo tanto vasto di studio ed osservazione pratica attentamente seguito per lunghi anni.

Al mio illustre Maestro, tanto benemerito dell'umanità, al quale spero non giungerà discaro questo umile e devoto omaggio di un suo discepolo a lui molto riconoscente ed affezionato, mando un caldo e vivissimo augurio di molti altri anni di vita felice.

Milano, marzo 1904.

Gli egregi signori Professori BREDA, LANG, DE AMICIS, MELLE, COLOMBINI e DUCREY, non avendo potuto inviare, come sarebbe stata Loro intenzione, un lavoro in omaggio ad ANGELO SCARENZIO, diressero, il primo al Prof. SCARENZIO, gli altri al D.r BERTARELLI, le seguenti lettere che ci facciamo doveroso piacere di pubblicare:

PADOVA, marzo 1904.

ILLUSTRE COLLEGA,

I mirallegro a Lei per i numerosi anni di fecondo insegnamento ed illuminata pratica clinica dermosifilografica; i mirallegro a questa, che ebbe in Lei un cultore costante, appassionato, geniale. Fortunata la scienza, che ottenne dalla di Lei opera e da quella della di Lei Scuola incremento non piccolo: fortunatissima la umanità che, nella nuova cura da Lei ideata, maturata e difesa, trovò tanta copia di bene.

Quasi le nostre specialità Le fossero orizzonte soverchiamente angusto, Ella concesse il versatile ingegno anche alle discipline chirurgiche; meritò incarichi importantissimi, sostenuti con generale plauso.

Costretto da improvviso, acuto, gravissimo morbo e dalle noiose sue conseguenze ad interrompere un lavoro che Le avrei dedicato nella lieta occasione, prendo meco stesso l'impegno di soddisfare a tale desiderio vivissimo, appena lo potrò.

Quello intanto che amo di mettere in evidenza si è, come l'animo mio si senta a Lei legato da ormai vecchia profonda ammirazione, da una forte riconoscenza per le numerose amabilità concessemi e da un senso di deferente amicizia alimentata dalla di Lei franchezza e bontà.

Carissimo Collega, viva ancora molti anni felici per la Scuola, per la Scienza e per gli Amici.

Affez. Collega ed Amico

BREDA ACHILLE.

Wien, 5 märz 1904.

Lieber College!

Leider ist es mir nicht möglich, innerhalb der kurz bemessenen frist von wenigen Tagen ein Elaborat zu liefern, welches der grossen Bedeutung unseres eminenten Collegen Scarenzio angemessen sein könnte. Der berühmte College hat sich übrigens in seinen eigenen Leistungen das schönste Monument — aere perennius — selbst gesetzt; wir und die kommende Generation werden auch stets zu dem hell leuchtenden Stern am medicinischen Himmel mit Liebe und Dankbarkeit emporblicken. Ich bitte Sie, dem allgeschätzten College den Ausdruck meiner ausgezeichneten Verehrung zu übermitteln und sein auch Sie, lieber College, herzlichst gegrüsst von Ihren treu ergebenen.

Eduard Lang.

Napoli, marzo 1904.

Stimabilissimo dott. Bertarelli,

Le particolari condizioni del mio animo, in seguito alla grave e inaspettata sciagura testè sofferta, non mi han permesso di poter pensare all'invio di un lavoro, come mia contribuzione modesta alle onoranze che giustamente si fanno all'illustre collega Prof. Scarenzio.

La sentita stima ed amicizia che a Lui mi legano, ben da molti anni, me ne facevano un dovere, e sono perciò dolentissimo di non averlo potuto, mio malgrado, adempiere in questa circostanza. Fo plauso intanto alla nobile iniziativa del Comitato pel tributo di onore che si è pensato di rendere all'illustre Collega, e come fui immensamento lieto nello scorso anno, quando a mia proposta la nostra Reale Accademia Medico-Chirurgica di Napoli lo prescelse a suo socio Emerito, così di tutto cuore mi associo ora ai sinceri omaggi che a Lui si rivolgono per la sua lunga e luminosa carriera nell'insegnamento universitario, e per i molteplici ed importanti suoi meriti scientifici e professionali.

La prego quindi di rendersi interprete dei miei sentimenti presso il carissimo amico e collega Prof. Scarenzio, e mi creda

suo dev.mo collega

Prof. E. De-Amicis.

MESSINA, 31 marzo 1904.

CARISSIMO COLLEGA BERTARELLI,

Gravi circostanze di famiglia non mi hanno permesso contribuire, come avrei desiderato, alle onoranze dell'Illustre Prof. Scarenzio — vanto e decoro della scienza italiana — sia con la pubblicazione di qualche lavoro pel volume dedicato all'Illustre Maestro, sia intervenendo personalmente alla fausta cerimonia che avrà luogo il 7 aprile nell'Università di Pavia.

Perciò mi rivolgo a Lei, carissimo collega, affinchè voglia scusarmi, presso l'Uomo onorando e verso il benemerito Comitato, della mia involontaria mancanza, con viva preghiera di esprimere in mia vece i sensi della mia più grande ammirazione ad un così illustre benefattore dell'umanità.

Aggradisca, egregio collega, i sensi della mia stima e con cordiali saluti mi creda sempre

Di Lei dev.mo e aff.mo collega

PROF. G. MELLE.

SASSARI, 2 aprile 1904.

CARO BERTARELLI,

Duolmi sommamente che la mia salute non mi abbia permesso di condurre a termine il lavoro, che aveva destinato al volume da pubblicarsi in onore del prof. Scarenzio.

Risposi all'invito assentendo con entusiasmo e sperai di giungere in tempo. Lavoravo intorno ad un caso di corni cutanei palmari sifilitici, che a me dalla Corsica l'amico e collega prof. Roth condusse, e avea pensato di dedicare a Scarenzio questo lavoro. Ma pur troppo non mi fu possibile portare questo ancora a compimento, e vedo oggi, con verace dolore, di non poter dare anche in tal modo al Sifilografo illustre il mio manifesto omaggio di devozione e di ossequio.

Di ciò sono profondamente crucciato e vorrei Ella fosse eloquente interprete della mia doglianza, e vorrei Ella sapesse scusare la mia mancanza, davvero non volontaria.

Io, che, fino dagli inizi della mia carriera scientifica, fui fautore convinto del metodo Scarenzio, che continuamente a Siena nella Clinica

del prof. Barduzzi e qui a Sassari nella Clinica mia tal metodo applicai con sempre crescente fiducia e ognora con ottimi resultati, che qui a Sassari vinsi e dubbi e diffidenze e prevenzioni, che non aveano ragion d'esistere, e lo feci universalmente accogliere, mentre prima altri metodi erano i preferiti, io ho plaudito alla proposta di onoranze a Chi primo tal metodo in terapia introdusse, e mi unisco oggi a questo rinnovato plauso e mi associo con entusiasmo all'unanime coro di laudi.

Al prof. Scarenzio rimarrà sempre il grato ricordo di questi giorni e il legittimo orgoglio di vedere inscritto nel libro d'oro della sifilografia il suo nome venerato, ma dovrà a parer mio sopra tutto rimanere a Lui il conforto di essere riuscito a porre in nostra mano tanto efficace mezzo di cura e di essere riuscito a compiere una veramente buona e meritoria opera.

Ella voglia compiacersi, caro Collega, di comunicare al prof. Scarenzio questi miei sentimenti e voglia credermi con affetto ed ossequio suo

P. Colombini.

Pisa, 4 aprile 1904.

Carissimo Bertarelli,

Mi duole moltissimo che per ristrettezza di tempo io non ti abbia potuto far pervenire un mio lavoro da pubblicarsi nel volume che sarà presentato in omaggio al prof. Scarenzio. Se il mio nome non figurerà fra quelli che, di me più fortunati, hanno potuto inviare qualche loro scritto, non sono per questo ultimo fra gli ammiratori del Maestro che onoriamo, lustro della sifilografia italiana, cui auguro ancora lunghi anni di vita operosa, a vantaggio della scienza e della umanità sofferente.

Ti stringo cordialmente la mano.

Affezion.

Augusto Ducrey.

APPENDICE

Questo volume, compilato per cura dei dottori Bertarelli e Truffi, veniva presentato ad Angelo Scarenzio, in uno alla medaglia d'oro, dalla Presidenza del Comitato promotore, per fare onore, in una fausta ricorrenza, ad un Uomo che seppe benemeritare dalla Scienza e dall'Umanità, il 7 aprile 1904, con forma solenne.

*
* *

Alle ore 14 si trovava riunita nell'aula di Patologia della R. Università di Pavia, al palazzo Botta, una numerosa accolta di studenti, di medici, di professori e di distinte personalità. Il Prefetto comm. avv. Carlo Ferrari, il Presidente della Deputazione provinciale cav. avv. Ferdinando Albertario, il conte comm. Antonio Cavagna Sangiuliani, il Rappresentante del Comune sedettero in faccia al tavolo presidenziale, attorniati da chiari professori della nostra e di altre Università, di rappresentanti di varie Accademie e Società scientifiche e di Ospedali.

Notammo fra molti altri presenti: il prof. Falchi preside della Facoltà medica dell'Università di Pavia, il prof. Pavesi rappresentante l'Ateneo di Brescia, il prof. Sormani rappresentante l'Istituto Lombardo di scienze lettere ed arti, il prof. Rasi rappresentante l'Accademia Virgiliana di Mantova, il dott. Nicolich di Trieste, i professori di dermosifilografia Mazza, Mibelli, Respighi, il dottore Grandi direttore dell'Ospedale Maggiore di Milano, l'on. Montemartini presidente del Consiglio dell'Ospedale civile di Pavia.

*
* *

Entrato il prof. Scarenzio, accompagnato dal Rettore Magnifico senatore Golgi e dal prof. Maiocchi dell'Università di Bologna, fu accolto da vivi e prolungati applausi.

*
* *

Il dott. Bertarelli, primario dermosifilografo dell'Ospedale Maggiore di Milano, segretario del Comitato, dopo aver ringraziato il dott. Truffi, che per primo ideò queste onoranze, di averlo voluto compagno nella preparazione di esse, e di avergli dato così occasione di mostrare pubblicamente all'illustre Maestro tutta la riverenza e la ammirazione che nutre per lui, lesse le numerosissime adesioni e felicitazioni, i molti auguri pervenuti dai principali centri di civiltà e di studi.

Presentò poi il dono artistico mandatogli da Jullien, da Parigi, coll'incarico di offrirlo al prof. Scarenzio nella solenne cerimonia, con una cordialissima lettera improntata a viva ammirazione per l'Uomo che vedeva con tanto piacere onorato, e nella quale si dichiarava dolentissimo di non poter essere presente a Pavia che collo spirito. Tale dono consiste in un magnifico sigillo d'argento, rappresentante una fenice che esce dalle fiamme, accompagnato da queste parole:

« *Le feu purificateur, allumé par Scarenzio, sauve le syphilitique qui, comme le phénix, renait de ses cendres.* »

Il dott. Truffi, altro segretario del Comitato, comunicò numerosi telegrammi giunti nelle ultime ore.

Ci piace citare, fra coloro che scrissero o telegrafarono, Neisser da Breslavia, Janovsky da Praga, Lesser, Lassar da Berlino; Besnier, Mauriac, Jullien, Hallopeau, Barthélemy, Thibierge, Le Pileur da Parigi; Sand, Duhot, Troisfontaines dal Belgio; Tarnowsky da Pietroburgo; Dohi da Tokio.

Degli italiani, moltissimi furono quelli che vollero prender parte anche da lontano alla solenne cerimonia.

La Società di Dermatologia Francese diresse al professore Maiocchi la seguente gentilissima ed onorifica lettera:

Très honoré Confrère,

Au nom de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, comme au mien propre, je vous prie de vouloir bien transmettre à l'illustre professeur Scarenzio les témoignages de profonde admiration

et de vive gratitude que lui doivent tous ceux qui s'interessent aux progrès de notre science ainsi qu'à l'amélioration du sort des hommes. En criant et vulgarisant la méthode des injections intramusculaires, il s'est placé au premier rang parmi les grands bienfaiteurs de l'humanité: honneur à lui!

Veuillez agréer, très honoré Confrère, l'expression de mes sentiments de haute considération et d'affectueux dévoûement.

Votre affectionné

Avril 1904.

H. HALLOPEAU
Vice-président de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie.

*
* *

Sorse allora il senatore GOLGI, presidente onorario del Comitato, il quale offerse a Scarenzio questo volume, dopo avere lette con viva commozione le belle ed affettuose parole che noi abbiamo creduto giusto di porre in testa a queste pagine. (1)

Il prof. MAIOCCHI, presidente effettivo del Comitato, presentò quindi la medaglia d'oro, della quale sono riprodotte in incisione le due faccie al principio di questo volume, e un ornato elenco di tutti gli adesionisti alle onoranze, racchiuso in una ricca cartella e infine, come omaggio personale, una sua memoria *sopra una varietà non descritta di rupia sifilitica « rupia sifilitica foliacea »* riccamente rilegata, dopo aver lette le seguenti parole:

« ILLUSTRE COLLEGA,

« Celebrare la memoria di questo fausto giorno, nel quale Voi inauguraste, XL anni or sono, colla prima *iniezione di calomelano*, la nuova terapia della sifilide, era opera doverosa da parte dei Sifilografi italiani che, nell'applicazione del vostro metodo, trovarono il più valido sussidio per debellare il terribile morbo.

« Ma all'appello per le vostre onoranze, partito da Milano e Pavia per opera di due egregi colleghi, risposero con concorde e

---

(1) Vedi pag. 7.

premurosa accoglienza anche gli Specialisti stranieri, i quali hanno mostrato così quanto essi apprezzino il metodo ipodermico, che porta il vostro nome.

« E oggi, giustamente al vostro nome è dedicata questa festa, onorata dalla presenza delle Autorità cittadine, del Rettore magnifico, degli illustri colleghi dell'Ateneo Ticinese e degli egregi studenti, qui adunati per onorare il loro amato maestro.

« *Fannogli onore e di ciò fanno bene.* » Ecco la voce che esce dal labbro d'ognuno che tiene in alta estimazione i meriti vostri.

« E ora, poichè piacque agli egregi Colleghi promotori con atto tanto cortese, altrettanto lusinghiero per me, di eleggermi a loro Presidente, così, mentre mi gode l'animo di rappresentarli in sì felice occasione, vedo in me riunita un'altra rappresentanza, quella dei colleghi della *Società Dermatologica Italiana*, i quali, desiderosi di concorrere a queste vostre onoranze, vollero che io vi portassi il loro più cordiale saluto.

« Ma perchè di questa fausta solennità durasse perenne memoria e perchè a Voi rimanesse un documento sicuro della stima e dell'affetto dei colleghi vostri e dei vostri ammiratori, volle il Comitato ordinatore che fosse coniata in vostro onore una medaglia, dando a me l'incarico di presentarvela.

« Ed io, ottemperando al mandato onorifico affidatomi, vi consegno oggi, modesto dono, la *medaglia d'oro*, la quale, da un lato reca l'effigie vostra e dall'altro poche parole ricordanti *la data della prima iniezione di calomelano*, eseguita da Voi nella Clinica di Pavia.

« E volle il Comitato stesso che questo storico ricordo fosse espresso con una dedica in latino, nella lingua armoniosa del *Cantore della Sifilide*, GIROLAMO FRACASTORO, nella lingua che tanto piacque ai primi scrittori italiani di Sifilografia. Consentite ch'io ve ne dia lettura: ANGELO · SCARENTIO . ATHENÆI TICINENSIS . MAGISTRO SYPHYLOPATHIÆ PERINSIGNI . QUI IN LUE GALLICA CURANDA . PROTOCHLORURETUM HYDRARGYRIUM . SUBTER CUTEM PRIMUS INJECIT . VII ID. APR. MDCCCLXIV . COLLEGÆ ET SODALES . INGENIUM VIRI ET SOLLERTIAM ADMIRANTES . DIE EJUS INVENTI ANNIVERSARIO . A. MDCCCCIV.

« Ed ora, illustre Collega, accettate, insieme a molti auguri, l'omaggio che con sincerità di cuore io vi porgo, offrendovi

questo modesto mio lavoro, che ha per titolo: *Rupia sifilitica foliacea.* »

*
* *

Il professore di letteratura latina Pietro Rasi si alzò per dire: « Compio un gradito ufficio: la Regia Accademia Virgiliana di Mantova, la quale va superba di annoverare fra i suoi soci il prof. Scarenzio, mi commette l'onore di rappresentarla in questa solennità scientifica e di portare al suo illustre socio il saluto gratulatorio e augurale dei colleghi.

« Ed io, ben lieto di questo onorifico incarico, lo adempio ora e lo suggello con l'antica formola propiziatoria dei Romani: « Quod bonum faustum felix fortunatumque sit. »

Quindi il professore G. Sormani sorse a leggere: « Incaricato dalla Presidenza del R. Istituto Lombardo di rappresentarlo in questa simpatica cerimonia, bramo dire anch'io due parole in onore del nostro chiarissimo collega.

« Ricorderò, a titolo di affetto come anch'io, insieme con Bizzozzero, con Bassini, con Labus, sia stato uno dei suoi primi scolari; e quindi come sia legato al Prof. Scarenzio, oltrechè dall'affetto di collega, anche da quello di discepolo.

« Ricorderò pure come il Prof. Scarenzio, quale membro della R. Società Italiana d'Igiene, abbia collaborato con me negli studi e nella lotta per la profilassi delle malattie veneree, sia nelle memorabili riunioni della Società d'Igiene, sia nel Consiglio Sanitario Provinciale di Pavia.

« Amo ricordare anche un altro fatto, che forse è ignoto allo stesso Scarenzio:

« All'Esposizione d'Igiene tenutasi in Roma nel 1894, a maggior lustro del Congresso Internazionale di Medicina, ho veduto il compianto Re Umberto I fermarsi lungamente innanzi al quadro dei *nasi,* così abilmente rifatti dal Professore Scarenzio; — ed avutane spiegazione dal Prof. Pagliani che lo accompagnava, lo udii soggiungere: *sono lieto di ammirare un così bel risultato dovuto ad un chirurgo italiano.*

« Lo Scarenzio, infatti, in questa specialissima operazione di protesi chirurgica, ha acquistato una perfezione ed un'eleganza veramente ammirevoli.

« È così aspra la lotta nella vita, sono così frequenti le delusioni e le amarezze, è così acuto l'aculeo dell'invidia in ogni giorno dell'esistenza, che una festa come quella d'oggi mi sembra un'oasi nel deserto.

« Qui l'animo nostro si acqueta pensando che non si sono smarriti del tutto i sentimenti della gratitudine e dell'ossequio.

« Con questi intendimenti sono lieto di aver potuto aggiungere, a quella degli illustri colleghi, anche la mia modesta parola, ad onorare l'opera del nostro collega e mio Maestro. »

*
* *

Dopo di che il dott. TRUFFI, pronunciate poche commoventi parole attestanti l'ammirazione propria e degli altri discepoli per l'illustre Maestro, gli presentò un altro volume contenente varie memorie a lui dedicate da assistenti ed interni della Clinica dermosifilopatica di Pavia.

Per ultimo il laureando in medicina signor COLOMBO, presentò, in nome di tutti i condiscepoli del VI anno, esprimendo sentimenti di riverenza e gratitudine verso l'insigne Maestro, un'artistica pergamena, finamente miniata da S. Provini, recante la seguente epigrafe dettata dal prof. Rasi:

ANGELO SCARENTIO
QUI
SINGULARI INGENII SAGACITATE DOCTRINAQUE
CALOMELANO SUB CUTEM IMMISSO
MIRABILITER EFFECIT
UT MAXIME INDE IN MORBO GALLICO CURANDO PROGRESSUS
CONSEQUERENTUR
ATHENAEI TICINENSIS EX ORDINE MEDICO DISCIPULI
ANNO GLORIOSISSIMI INVENTI QUADRAGESIMO
UNO ANIMO GRATULANTES
HANC TABULAM MEMBRANACEAM
HONORIS MEMORIAEQUE CAUSA
DATAM DONATAM DEDICATAM
VOLUERUNT.

TICINI, DIE VII APRILIS A. MCMIV.

*
* *

Infine il Professore SCARENZIO, profondamente commosso, in mezzo a religioso silenzio, lesse il seguente discorso:

« Dirvi, o Signori, quali e quanti sentimenti si agitino in questo momento nell'animo mio, mi riuscirebbe impossibile, tanta e così profonda e così sincera è la commozione onde sono compreso; ma questi varî e concitati sentimenti possono venire riassunti ed integrati da uno solo, superiore ad ogni altro, quello di una ineffabile gratitudine verso le Autorità che mi onorarono colla loro presenza e tanti illustri colleghi, tanti amati discepoli, tanti amici carissimi che vollero, non soltanto apprezzare e lodare il tenue contributo che io cercai di porgere a vantaggio della scienza e della umanità, ma esaltarlo ben anco fuor di misura con queste odierne onoranze, che venendo da Voi mi procurano la più ambita soddisfazione, ma che io debbo pur tuttavia reputare superiori ai reali miei meriti.

« Ed invero, quel mio metodo terapeutico di cui Voi, con sì delicato pensiero, voleste celebrare oggi il 40° anniversario, è dovuto in parte anche alla fortuna, che porgendomi il destro di operare sopra un soggetto in condizioni patologiche singolarmente eccezionali, favorì potentemente l'esito dei miei studi e delle mie ricerche.

« Mi si conceda quindi di esporre brevemente come avvennero le cose:

« Nel marzo del 1864 decumbeva in Clinica una contadina affetta da sifilide da allattamento e recidiva in modo da averne distrutto interamente il naso, ormai ridotto ad una vasta piaga a lurida superficie e profondi contorni. Gestante all'ottavo mese, dava alla luce un bambino sifilitico che moriva al 15° giorno dalla nascita; sommamente deperita ed abbattuta nello stato generale, mostrava le estremità inferiori cosparse di varici e le vie digerenti in istato di allarmante atonia. Le prime due circostanze quindi stavano come controindicazione ad una cura (d'altronde già tentata senza profitto) colle frizioni mercuriali, e la terza la era del pari per chi avesse voluto ricorrere alla via dello stomaco.

« Non mi restava quindi che tasteggiare la sottodermica, e questa diede i più insperati effetti, perocchè con una sola iniezione di 20 centg. di calomelano a vapore, la ammalata guariva radicalmente.

« Alla iniezione di un preparato mercuriale adunque venni tratto dalla forza delle cose, ed avrebbe potuto giungervi probabilmente anche altri che si fosse trovato nel caso mio; anzi, come seppi dappoi, Hunter ed Hebra l'avevano già tentata col sublimato, ma per abbandonarla tantosto.

« La specialità del mio metodo consiste semplicemente nell'avere io scelto un sale mercuriale insolubile nell'acqua, il che non mancò di essere a tutta prima biasimato e chiamato una eresia terapeutica, quantunque io non avessi operato a casaccio, sibbene in forza di un facile ragionamento scientifico, suggeritomi dalla pratica delle iniezioni ipodermiche.

« Essa mi aveva infatti dimostrato che un medicamento qualunque, introdotto per questa via nell'organismo, di conserva alla rapida sua azione presentava anche altrettanta energia di eliminazione, mentre che a debellare la sifilide occorre un'azione pronta bensì ma anche duratura, attributi che io cercai e fortunatamente trovai appunto nel calomelano.

« Ma non solo io debbo la particolarità del mio processo alla fortuna, ma più che tutto al progresso scientifico dell'epoca ed al volonteroso amichevole appoggio datomi da illustri colleghi che tanto influirono al diffondersi ed al perfezionamento di esso. Infatti! Se Lister non fosse intervenuto col benefico soccorso della medicazione antisettica; se il compianto Smirnoff non avesse insegnato a cangiare di regione per le iniezioni; se la pratica in genere di queste non avesse dimostrato che approfondando fra i muscoli le sostanze medicamentose queste aumentano sensibilmente la loro efficacia, evitando funesti accidenti; se finalmente illustri e carissimi colleghi dei quali nomino a titolo di onore Jullien, Balzer, Neisser e Nicolich fra gli stranieri, Ricordi, Soffiantini, Maiocchi, De-Amicis, Mibelli e Bertarelli fra gli Italiani, non avessero con figliale affetto preso a cuore la cosa, e provando e riprovando con scrupolose ed assidue indagini non fossero riusciti a persuadere alla lor volta e colleghi e discepoli della bontà del

mio metodo, il nuovo procedimento sarebbe al certo naufragato.

« Giunga adunque anche a costoro la sincera mia gratitudine, e mi sia concesso di associarla con ineffabile gioia a quella che mi lega da molti anni a tanti altri cari amici e dotti colleghi, ed a quella nuovissima che mi fiorisce oggi nell'animo verso i membri tutti del Comitato promotore di queste onoranze, cui volle dare la autorità del suo nome chi regge così degnamente il nostro Ateneo, che tanta luce di civiltà e di progresso irradia da secoli nel mondo. »

Gli applausi, che erano scoppiati unanimi alla fine di ogni discorso, in segno di approvazione e di adesione agli elogi indirizzati all'Uomo così giustamente e altamente onorato, scrosciarono imponenti, prolungati e ripetuti alla chiusa delle bellissime parole pronunciate da Scarenzio.

*
* *

La celebrazione della descritta onoranza ebbe un'eco simpatica nella scuola: — entrando in essa per la consueta lezione il successivo lunedì 11 aprile, il Prof. Scarenzio veniva accolto dai suoi studenti con uno scroscio di applausi, accompagnati da cordiali evviva: a tale affettuosa dimostrazione egli rispondeva colle seguenti parole, che furono poi coronate da nuovi ed insistenti applausi:

« Le molteplici manifestazioni di stima e di affetto alle quali negli scorsi giorni fui fatto segno da colleghi, discepoli ed amici, mentre mi hanno onorato anche al di là dei miei meriti, hanno lasciato nel mio animo una sì grande commozione che io me ne sento tuttavia piacevolmente agitato.

« E poichè a tali manifestazioni voleste, in modo affatto speciale, concorrere voi pure, amatissimi giovani, lasciate che in quest'aula, ove l'amore per la scienza e per l'umanità accomuna le nostre anime e gli obblighi nostri, io vi rivolga speciali parole di ringraziamento per gli affettuosi sentimenti a nome vostro espressimi e per la bellissima pergamena offertami dai gentili vostri rappresentanti.

« Ancora pochi mesi, o giovani, vi separano dal giorno in cui abbandonerete le aule scolastiche e spargerete pel mondo il beneficio di quanto in esse vi fu dato di apprendere. Aspro e difficile è l'esercizio della nobile professione da voi liberamente scelta; ma se terrete fede costante alle sue idealità, scienza ed umanità, potrete anche voi raccogliere, lungo lo scabroso cammino, soddisfazioni che varranno a compensarvi a dismisura delle fatiche e delle lotte che siete per incontrare. »

Compilato per cura dei dottori Bertarelli Ambrogio e Truffi Mario

INDICE.